

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 8 月 7 日 (07.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/064422 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/04, A61K 31/437, 31/4375, 31/496, 31/5377, 31/541, A61P 31/10, 31/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00912

(22) 国際出願日: 2003 年 1 月 30 日 (30.01.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-022767 2002 年 1 月 31 日 (31.01.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋三丁目 14 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竹村 真 (TAKEMURA, Makoto) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 高橋 寿 (TAKAHASHI, Hisashi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 川上 勝浩 (KAWAKAMI, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 竹下 裕 (TAKESHITA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 木村 陽一 (KIMURA, Youichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 渡辺 潤 (WATANABE, Jun) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 杉本 雄一

(SUGIMOTO, Yuichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 北村 昭浩 (KITAMURA, Akihiro) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 中島 良平 (NAKAJIMA, Ryohei) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 金井 一夫 (KANAI, Kazuo) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 藤沢 哲則 (FUJISAWA, Tetsunori) [JP/JP]; 〒933-8511 富山県高岡市長慶寺 530 番地 第一ファインケミカル株式会社内 Toyama (JP).

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外 (OGURI, Shohei et al.); 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目 12 番 32 号 アーク森ビル 28 階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

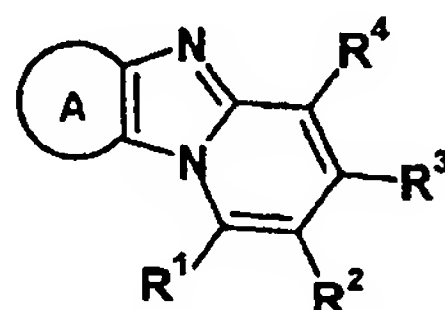
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: イミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導体



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the following formula (I), which has antifungal activity in a wide spectrum by a novel mechanism, i.e., 1,6-β-glucan synthesis inhibition, and can specifically or selectively exhibit such activity, a salt thereof, or a solvate of either; and an antifungal agent containing any of these.

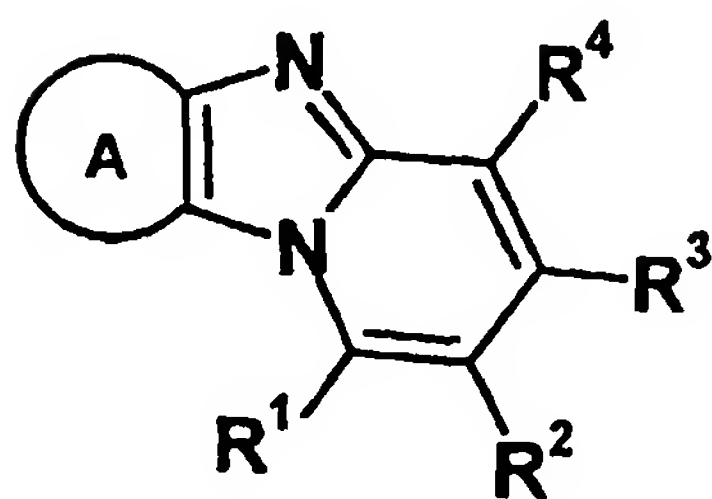
[続葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

1, 6-β-グルカン合成阻害という新規な作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような下式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物、及びそれらを含む抗真菌剤。



I

## 明細書

## イミダゾ [1, 2-a] ピリジン誘導体

## 技術分野

本発明は、病原性の真菌に対して抗真菌作用を示すイミダゾ [1, 2-a] ピリジン誘導体、その塩、またはこれらの溶媒和物に関し、そしてこれらを含む抗真菌剤に関する。

## 背景技術

真菌は、ヒト、動物、植物等に感染して様々な疾病を引き起こすことが知られている。例えば、ヒトの皮膚の表皮角質層や爪、毛髪等の角化組織、口腔等の粘膜上皮に表在性真菌症を起こす他、体表面から深い部位にある皮膚組織に対しても深部皮膚真菌症を起こし、食道や内臓、脳などの深部組織でも深在性真菌症を起こす。ヒトに感染して深在性真菌症を起こす病原性真菌の主なものとしては、カンジダ属、クリプトコッカス属、アスペルギルス属等が知られ、表在性真菌症では、皮膚、口腔、膣等に感染するカンジダ属、手足の皮膚に感染する白癬菌等が主なものと考えられている。その他にも多様な真菌が存在し、動植物に感染すると考えられている。

1950年以降の抗生物質、化学療法薬に関する研究開発の急速な進歩、およびそれらの広範な普及により、細菌性の感染症に対する多くの治療薬が開発されてきた。同様に抗真菌薬の開発へ向けても多大な努力が払われたが、抗菌化学療法剤の開発に比較して、現在臨床の場に共されている化合物は少ない。その一方で、医療現場における抗菌性薬剤（抗生物質や化学療法剤）の繁用、悪性腫瘍、白血病、臓器や骨髄移植、および後天性免疫不全症候群等により免疫力の低下したコンプロマイズトホストの増加等により、近年では深在性真菌症が増加して、問題となっている。

現在の臨床の場にて使用されている主な抗真菌剤としては、ポリエンマクロライド系、フロロピリミジン系、アゾール系等がある。表在性真菌症の治療には、主に外用として使用され、それらには多種のアゾール系薬剤を始め、ポリエンマ

クロライド系のナイスタチン、グリセオフルビン、塩酸テルビナフィン、塩酸ブテナフィン、塩酸アモロルフィン等が用いられている。一方、近年増加が著しい深在性真菌症の治療においてはアゾール系フルコナゾールとイトラコナゾールが、他の薬物に比較して安全性が高いことから多用されているが、これらは抗菌スペクトルが狭いことが問題とされている。また、ポリエンマクロライド系薬剤であるアンホテリシンBは、抗菌スペクトルが広く有効性も高いが、毒性（副作用）の面からみて問題がある。さらに、フロロピリミジン系薬剤であるフルシトシンは、毒性は低いものの容易に真菌の耐性化を招く。このように、現在、深在性真菌症の治療に使用されている薬剤は、抗菌スペクトル、有効性、安全性等の面からみて医療満足度の高いものは極めて少ない。さらに、これら抗深在性真菌剤のうちで特に多用されているフルコナゾールは病原性真菌のうち、例えば、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・クルーセイ等には低感受性であり、また、耐性菌も出現しつつある。したがって、臨床ではこれらの問題点を克服した新規抗真菌薬が待ち望まれている。

一方、近年の真菌症療法の発達や新規抗真菌剤の開発へ向けて、有用性を科学的に評価するための試験方法が確立され、作用メカニズムの研究の進歩と相俟って、より有効で安全な薬剤の開発が望まれている。耐性菌問題の克服という点からも、新規作用メカニズムを有する抗真菌剤の開発も待望されている。

さらには、安全性面の問題から、真菌が細菌（原核細胞）とは異なって、ヒトと同様の真核細胞であるため、特異的（選択的）に真菌細胞に障害を及ぼす化合物を開発する必要がある。

こうした状況下、真菌の主要な細胞壁構成成分の合成、いわゆる細胞壁多糖合成系を阻害する薬剤、すなわち真菌に特異的に存在する細胞壁多糖系の合成酵素を作用標的分子とする抗真菌剤が作用メカニズムの新規性や選択毒性の面から期待されている。真菌細胞壁を構成している多糖としては、 $\beta$ -グルカン、キチンあるいはキトサン、そしてマンナンが知られており、そのうちの真菌細胞壁の主要な構成成分である $\beta$ -グルカンは、1, 3- $\beta$ -グルカンと1, 6- $\beta$ -グルカンに分けられる。

1, 3- $\beta$ -グルカン合成酵素阻害剤としては、これまでにパプラカンジン類



〔ジャーナル オブ アンチバイオティクス、第36巻、1539頁（1983年）〕、エキノカンジン類〔ジャーナル オブ メディシナルケミストリー、第38巻、3271頁（1995年）〕、ニューモカンジン類〔ジャーナル オブ アンチバイオティクス、第45巻、1875頁（1992年）〕、アクレアシン類〔ジャーナル オブ バイオケミストリー、第105巻、606頁（1989年）〕等が報告されている。

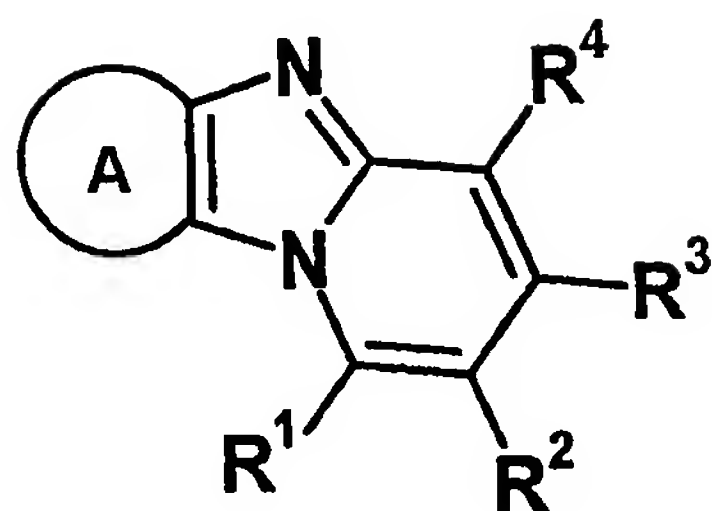
しかしながら、1, 6- $\beta$ -グルカン合成酵素阻害剤はこれまでに一切報告されておらず、さらには、1, 6- $\beta$ -グルカン合成阻害を作用メカニズムとする抗真菌もまったく知られていなかった。

本発明の目的は、1, 6- $\beta$ -グルカン合成阻害という新規な作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供することである。

#### 発明の開示

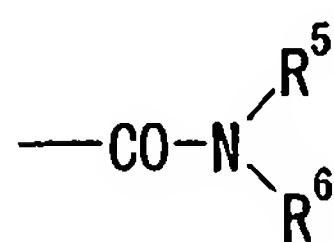
本発明者らは、1, 6- $\beta$ -グルカン合成酵素の阻害による抗真菌活性を示す化合物を獲得する目的で、化合物の探索を実施し、 $[^{14}\text{C}]$ -グルコースの取り込みを指標とする生体高分子合成阻害試験により1, 6- $\beta$ -グルカン合成阻害作用を示す化合物を見出した。さらにその化合物と構造的に類似した化合物群が病原性の真菌に抗真菌作用を示すかを検証した。その結果、式（I）で表わされるイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン誘導体、その塩およびそれらの溶媒和物が、1, 6- $\beta$ -グルカン合成阻害を作用メカニズムとする、広範囲で強い抗真菌作用を示すことを見出し、本発明を完成させた。

すなわち本発明は、下式（I）で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；



I

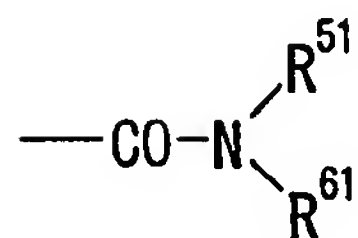
[式中、A部分は、ベンゼン環またはヘテロアリール環（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）を意味し、これらのベンゼン環またはヘテロアリール環は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、スルホ基、ハロゲン原子、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）]、下式



(式中、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数7から16のアラルキル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく、これらのうち炭素鎖を含む置換基は互いに結合して環状構造を形成し、ベンゼン環またはヘテロアリール環と縮合してもよい。

R<sup>1</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式



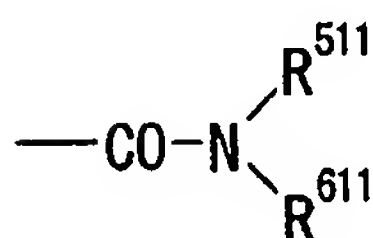
(式中、 $R^{51}$  および  $R^{61}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、炭素数 2 から 10 のアルキニル基、炭素数 1 から 10 のアルキルアミノ基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 6 のアシル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルアミノ基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルチオ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニル基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルアミノ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルオキシ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルチオ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 6 から 10 のアリールアミノ基、炭素数 6 から 10 のアリールオキシ基、炭素数 6 から 10 のアリールチオ基、炭素数 3 から 10 の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 5 から 10 のヘテロアリールアミノ基、炭素数 5 から 10 のヘテロアリールオキシ基、または炭素数 5 から 10 のヘテロアリールチオ基を意味するが、該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよい。

$R^1$  が、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアミノ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアミノ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルケニルチオ基、アリール基、アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールアミノ基、ヘテロアリールオキシ基、またはヘテロアリールチオ基である場合、これらは、アミノ基、炭素数 1 から 6 のアミノアルキル基（さらに該アミノ基または該炭素数 1 から 6 のアミノ

アルキル基のアミノ基部分は、保護基によって保護されていてもよく、炭素数 1 から 6 のアルキル基を 1 個または 2 個有してもよいが、アルキル基を 2 個有する場合は同一でも異なってもよい。）、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 7 のアシル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 3 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 2 から 7 のアルキルカルボニルアミノ基、および炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよい。

R<sup>1</sup> が、複素環基である場合は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、オキソ基、下式

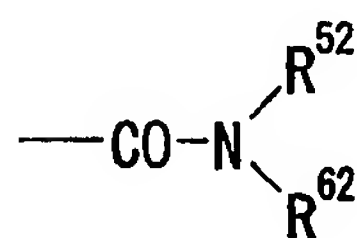


（式中、R<sup>511</sup> および R<sup>611</sup> は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキルアミノ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 3 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、および炭素数 1 から 6 のアミノアルキル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよいが、該アルキル基、または該アルキルアミノ基、該シクロアルキルアミノ基、該アルコキシ基、該アルキルチオ基、該ハロゲノアルキル基、もしくは該アミノアルキル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 から 7 のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数 6 か

ら10のアリール基、および炭素数3から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有してもよく、該アミノ基、または該アミノアルキル基もしくは該アルキルアミノ基のアミノ基部分は、保護基によって保護されていてもよく、また、炭素数1から6のアルキル基（水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。）を置換基として1個または2個有していてもよく、また、アミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドが結合していてもよい。

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、下式



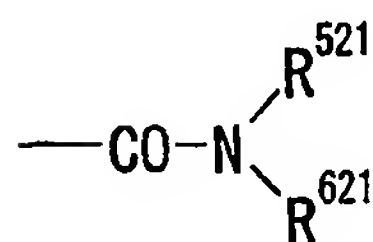
（式中、 $R^{52}$  および  $R^{62}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数1から20のアルキル基、炭素数2から20のアルケニル基、炭素数2から20のアルキニル基、炭素数1から20のアルキルアミノ基、炭素数1から20のアルコキシ基、炭素数2から18のアシル基、炭素数2から18のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数5から10のシクロアルケニル基、炭素数3から10のシクロアルキルアミノ基、炭素数4から16のシクロアルキルアルキル基、炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基、炭素数6から10のアリール基、炭素数6から10のアリールアミノ基、炭素数7から16のアラルキル基、炭素数6から10のアリールオキシ基、炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数5から10のヘテロアリールアミノ基、炭素数6から16のヘテロアリールアルキル基、または炭素数5から10のヘテロアリールオキシ基



を意味するが、該アミノ基または該水酸基は、保護基によって保護されていてもよい。

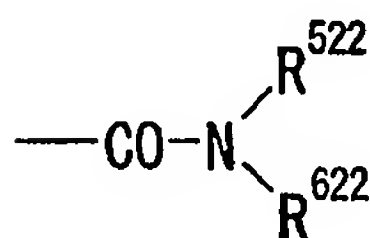
R<sup>2</sup> が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアミノ基、アルコキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、またはシクロアルキルオキシ基である場合、これらは、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、スルホ基、ジアルキルホスホリル基、下式



(式中、R<sup>521</sup> および R<sup>621</sup> は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、および炭素数 6 から 10 のアリールチオ基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 8 のアミノアルキル基、炭素数 1 から 8 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 8 のメルカプトアルキル基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、ヘテロアリール基 (5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。)、炭素数 1 から 10 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく、該水酸基または該メルカプト基は、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 8 のアミノアルキル基、炭素数 1 から 8 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 8 のメルカプトアルキル基、炭素数 2 から 8 の

アシル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）からなる群から選ばれる置換基を有していてもよく、該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、下式

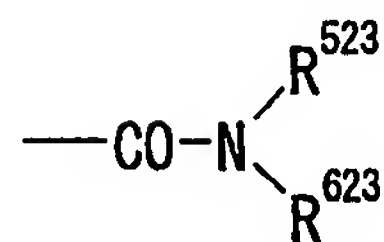


（式中、 $\text{R}^{522}$  および  $\text{R}^{622}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 8 のアシル基、および炭素数 1 から 8 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 8 のアミノアルキル基、炭素数 1 から 8 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 8 のメルカプトアルキル基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 1 から 10 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

$\text{R}^{522}$  が、アリール基、アリールアミノ基、アラルキル基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアミノ基、ヘテロアリールアルキル基、またはヘテロアリールオキシ基である場合、これらは、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ

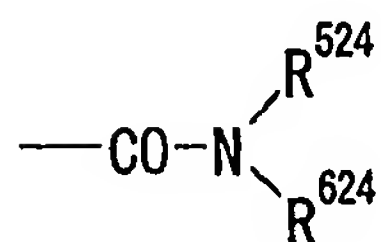
基、下式



(式中、 $\text{R}^{523}$  および  $\text{R}^{623}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。)

で表される基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数7から16のアラルキルオキシ基、炭素数8から17のアラルキルオキシカルボニル基、アリール基、および炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

$\text{R}^2$ が複素環基である場合は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホ基、下式

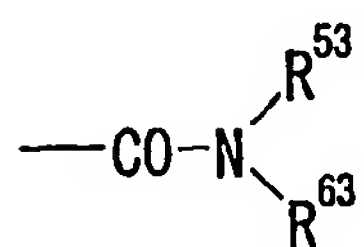


(式中、 $R^{524}$  および  $R^{624}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、炭素数 2 から 10 のアルキニル基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 10 のハロゲンアルキル基、炭素数 2 から 10 のアシル基、炭素数 2 から 10 のアルコキシカルボニル基、および炭素数 6 から 10 のアリール基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 8 のアミノアルキル基、炭素数 1 から 8 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 8 のメルカプトアルキル基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、炭素数 5 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 1 から 10 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

また、 $R^1$  と  $R^2$  とが一緒になって、5 員環または 6 員環の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 3 個含む。）を形成してもよい。

$R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式



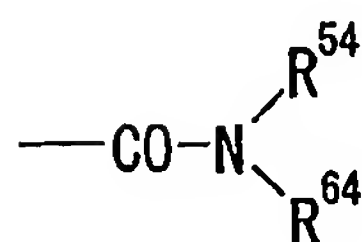
(式中、 $\text{R}^{53}$  および  $\text{R}^{63}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 7 のシクロアルキル基、炭素数 4 から 7 のシクロアルケニル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、ヘテロアリール基 (5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。) を意味するが、該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよい。

$\text{R}^3$  が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、またはヘテロアリール基である場合、これらは、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、ヘテロアリール基 (5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 から 3 個含む。)、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

$\text{R}^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、カルバモイル基、下式





(式中、 $\text{R}^{54}$  および  $\text{R}^{64}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルオキシスルホニル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、またはヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 から 3 個含む。）を意味するが、該アミノ基または該水酸基は保護基により保護されていてもよい。

$\text{R}^4$  が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基である場合、これらは、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 から 3 個含む。）、炭素数 2 から 5 のアシル基、炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。]

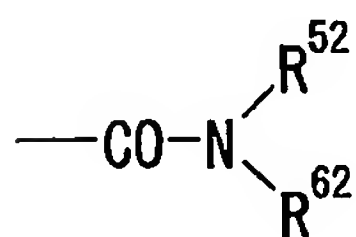
A が、カルボキシ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のヒドロキシアルキル基、および炭素

数2から5のアルコシカルボニル基からなる群から選ばれる1種以上の基が1個以上置換していてもよいベンゼン環である上記の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

Aが、カルボキシル基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、および炭素数2から5のアルコシカルボニル基からなる群から選ばれる1種以上の基が1個以上置換していてもよいピリジン環である上記の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

R<sup>1</sup>が、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数1から10のアルキルアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1から10のアルキルチオ基、置換基を有していてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4から10のシクロアルケニル基、または置換基を有していてもよい炭素数3から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）である上記の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

R<sup>2</sup>が水素原子、ハロゲン原子、下式



（式中、R<sup>52</sup> および R<sup>62</sup> は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、置換基を有していてもよい炭素数1から20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2から20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数5から10のシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数7から16のアラルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘ

テロ原子を1個から4個含む。)である上記の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

$R^3$ が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数3から7のシクロアルキル基である上記の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

$R^4$ がシアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数2から5のアルコキシカルボニル基である上記の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

上記の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する医薬；

上記の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する感染症治療剤；及び

上記の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤。

#### (発明の実施の形態)

本明細書において用いられる用語の定義は以下の通りである。

「アルキル基」またはアルキル部分を含む置換基（例えばアルコキシ基等）におけるアルキル部分は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、ノルマルペンチル基、ノルマルヘキシル基、ノルマルヘプタニル基、ノルマルオクタニル基、ノルマルノナニル基、ノルマルウンデカニル基、ノルマルドデカニル基、ノルマルトリデカニル基、ノルマルテトラデカニル基、ノルマルペンタデカニル基、ノルマルヘキサデカニル基、ノルマルヘプタデカニル基、ノルマルオクタデカニル基、イソプロピル基、イソブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、第三級ペンチル基、イソヘキシル基、1，1-ジメチルプロピル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基等を挙げることができる。

「シクロアルキル基」は、単環式または二環式の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ビスクロ[3.2.1]オクト-2-イル基等を挙げることもできる。

「アルケニル基」は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、炭素炭素二重

結合を1個または2個以上有する。具体的には、ビニル基、プロペニル基、ブテン-1-イル基、イソブテニル基、ペンテン-1-イル基、2-メチルブテン-1-イル基、3-メチルブテン-1-イル基、ヘキセン-1-イル基、ヘプテン-1-イル基、オクテン-1-イル基等を挙げることができる。

「シクロアルケニル基」は、単環式または二環式の環状アルケニル基を意味し、例えば、2-シクロペンテン-1-イル基、2,4-シクロペンタジエン-1-イル基、5-ノルボルネン-2-イル基等を挙げることができる。

「アルキニル基」は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、炭素炭素三重結合を1個または2個以上有する。具体的には、エチニル基、プロピニル基等を挙げることができる。

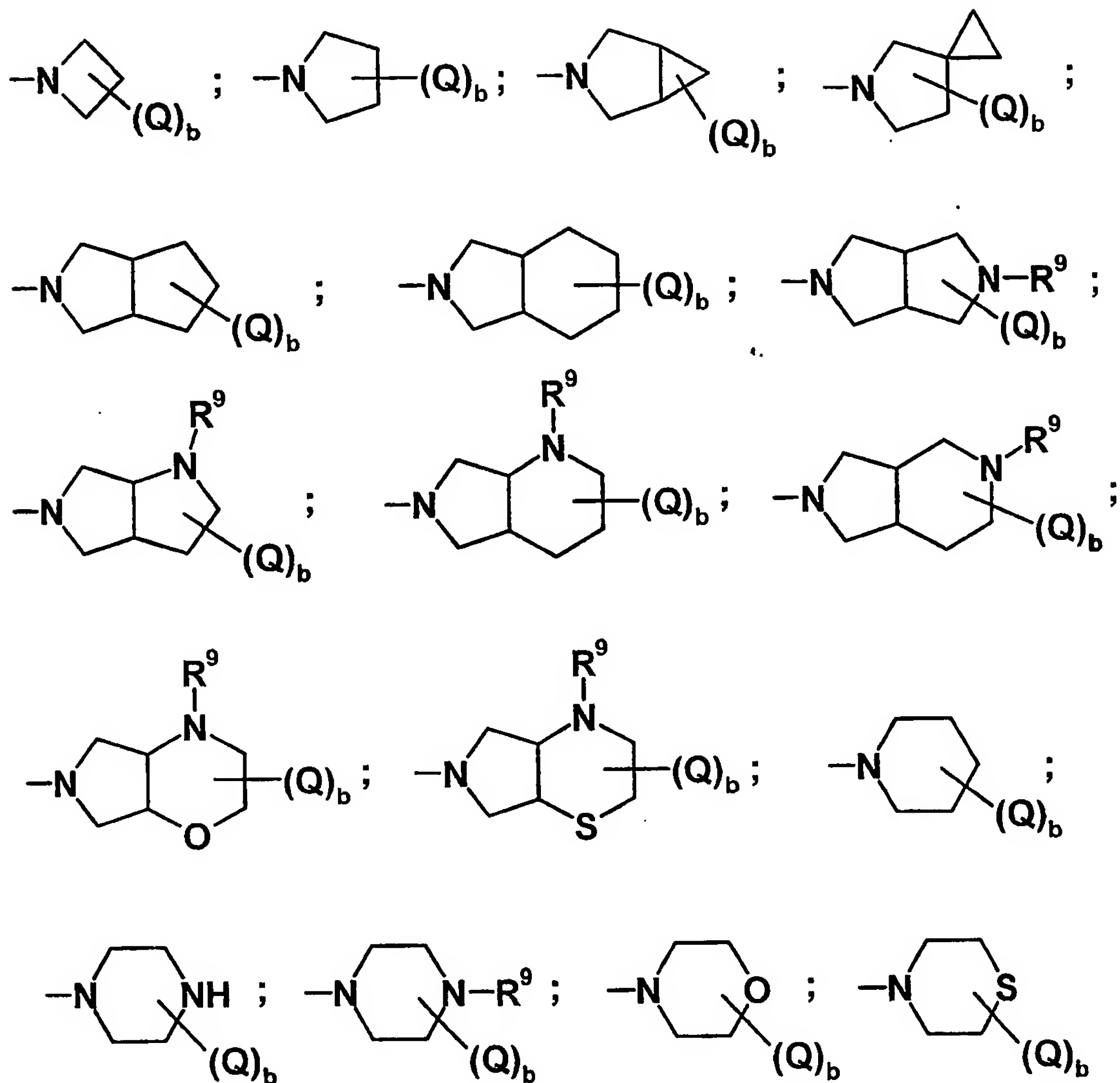
「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

「アリール基」とは、芳香族炭化水素の芳香環から水素原子1個を除いた1価基のことを意味する。アリール基を構成する芳香環は単環または縮合環のいずれでもよい。例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、アズレニル基等を挙げることができる。

「アラルキル基」とは、アルキル基の水素原子が1個または2個以上前記のアリール基で置換されている基を意味する。例えば、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等を挙げることができる。

「複素環基」とは、飽和、部分飽和、または不飽和の複素環化合物から導かれる基を意味し、単環式、二環式、またはスピロ環式のいずれでもよい。複素環基を与える複素環化合物としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、ピラジン、ピペラジン、ピロリドン、ジオキサン、ピラン、モルホリン、ベンゾフラン、インドリジン、ベンゾチオフェン、インドール、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、クロマン等を挙げることができ、さらに、下式で表される

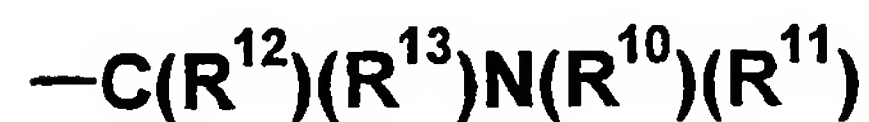
ものを例示することができる。



(式中、 $R^9$  は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基を意味し、置換基 Q は、次式、



または、次式、





で表わされる置換基を意味し、 $b$ は、0、1、または2の整数を意味し、 $R^{1\ 0}$  および  $R^{1\ 1}$  は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、アミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドを意味し、 $R^{1\ 2}$  および  $R^{1\ 3}$  は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。)

$R^0$  としては、水素原子、またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、またはイソプロピル基が好ましい。

$R^{1\ 0}$  および  $R^{1\ 1}$  としては、水素原子、またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、またはイソプロピル基が好ましい。

$R^{1\ 2}$  と  $R^{1\ 3}$  は、各々独立に、水素原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、またはフェニル基が好ましい。

これらのうちでも水素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、メトキシメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、またはフェニル基がさらに好ましい。

また、 $R^{1\ 2}$  と  $R^{1\ 3}$  は、一体化して、炭素数3から6のスピロ環構造を形成してもよい。さらに、このスピロ環には環を構成する原子として窒素原子を含んでもよい。好ましいスピロ環構造として、スピロシクロプロピル、スピロシクロブチル、またはスピロシクロペンチルを挙げることができる。

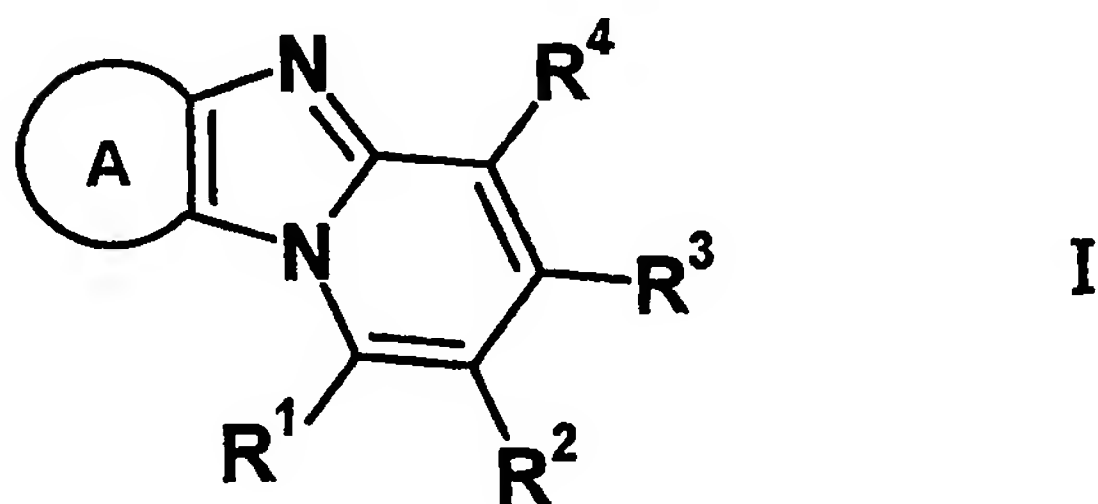
「ヘテロアリール基」とは、上記の複素環基の中で、芳香族複素環基を特に意味する。例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、ピラジニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、

キナゾリニル基等を挙げることができる。

本明細書中に、アミノ基、水酸基、またはメルカプト基等について、「保護基によって保護されていてもよい」とある場合の「保護基」はこの分野で汎用されるものであれば特に限定されないが、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の（アルキルおよび／またはアラルキル）置換シリル基を挙げることができる。また、アミノ基がフタルイミドとなって保護されていてもよい。

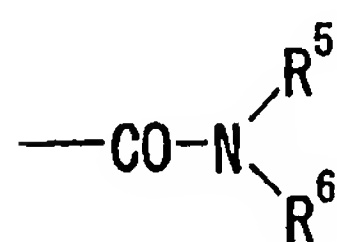
本発明の式 I で表される化合物の部分構造および置換基について述べる。

下式 I



で表される化合物において、部分構造 A は、ベンゼン環またはヘテロアリール環（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）を意味し、これらのベンゼン環またはヘテロアリール環は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、スルホ基、ハロゲン原子、ヘテ

ロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）、下式

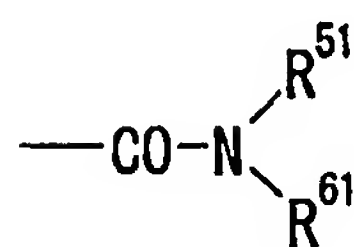


（式中、 $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数7から16のアラルキル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく、これらのうち炭素鎖を含む置換基は互いに結合して環状構造を形成し、ベンゼン環またはヘテロアリール環と縮合してもよい。

Aとしては、ベンゼン環またはピリジン環が好ましく、ベンゼン環またはピリジン環が有していてもよい置換基としては、カルボキシ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる1種以上の基が1個以上であることが好ましい。このうち、ハロゲン原子としてはフッ素原子または塩素原子がさらに好ましく、アルキル基としてはメチル基がさらに好ましく、アルコキシカルボニル基としてはエトキシカルボニル基がさらに好ましい。

$\text{R}^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式



(式中、 $\text{R}^{51}$  および  $\text{R}^{61}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、炭素数 2 から 10 のアルキニル基、炭素数 1 から 10 のアルキルアミノ基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 6 のアシル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルアミノ基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルチオ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニル基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルアミノ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルオキシ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルチオ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 6 から 10 のアリールアミノ基、炭素数 6 から 10 のアリールオキシ基、炭素数 6 から 10 のアリールチオ基、炭素数 3 から 10 の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 5 から 10 のヘテロアリールアミノ基、炭素数 5 から 10 のヘテロアリールオキシ基、または炭素数 5 から 10 のヘテロアリールチオ基を意味するが、該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよい。ここで、 $\text{R}^1$  としては、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、炭素数 1 から 10 のアルキルアミノ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニル基、または炭素数 3 から 10 の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）が好ましい。

上記の  $\text{R}^1$  は、以下に述べるように置換基を有していてもよい。

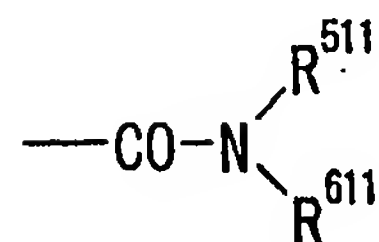
$\text{R}^1$  が、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアミノ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、シクロアルキルオキシ基、シクロア

ルキルチオ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアミノ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルケニルチオ基、アリール基、アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールアミノ基、ヘテロアリールオキシ基、またはヘテロアリールチオ基である場合、これらは、アミノ基、炭素数1から6のアミノアルキル基（さらに該アミノ基または該炭素数1から6のアミノアルキル基のアミノ基部分は、保護基によって保護されていてもよく、炭素数1から6のアルキル基を1個または2個有してもよいが、アルキル基を2個有する場合は同一でも異なってもよい。）、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数3から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、および炭素数3から10のシクロアルキル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。

これらの中でも、 $R^1$  が、アミノ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、シクロアルケニル基、またはアリール基である場合は、これらが有していてもよい置換基としては、アミノ基、炭素数1から6のアミノアルキル基（さらに該アミノ基または該炭素数1から6のアミノアルキル基のアミノ基部分は、保護基によって保護されていてもよく、炭素数1から6のアルキル基を1個または2個有してもよいが、アルキル基を2個有する場合は同一でも異なってもよい。）、水酸基、炭素数6から10のアリール基、炭素数3から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、および炭素数3から10のシクロアルキル基からなる群から選ばれる1種以上の基が1個以上であることが好ましい。

$R^1$  が、複素環基である場合は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、オキシ基、下式





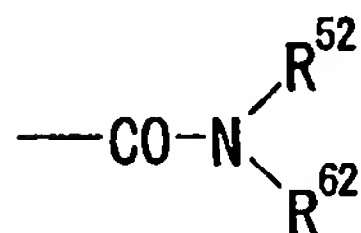
(式中、 $\text{R}^{511}$  および  $\text{R}^{611}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキルアミノ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 3 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、および炭素数 1 から 6 のアミノアルキル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよいが、該アルキル基、または該アルキルアミノ基、該シクロアルキルアミノ基、該アルコキシ基、該アルキルチオ基、該ハロゲノアルキル基、もしくは該アミノアルキル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 から 7 のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、および炭素数 3 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有してもよく、該アミノ基、または該アミノアルキル基もしくは該アルキルアミノ基のアミノ基部分は、保護基によって保護されていてもよく、また、炭素数 1 から 6 のアルキル基（水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよい。）を置換基として 1 個または 2 個有していてもよく、また、アミノ酸、ジペプチド、または 3 個から 5 個のアミノ酸からなるポリペプチドが結合していてもよい。

これらの中でも  $\text{R}^1$  が複素環基である場合に有していてもよい置換基としては、アミノ基、水酸基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキルアミノ基、炭素数 3 から 10 の単

環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 1 から 6 のアミノアルキル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基が 1 個以上であることが好ましく、該アルキル基、または該アルキルアミノ基もしくは該アミノアルキル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 から 7 のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、および炭素数 3 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）からなる群から選ばれる 1 種以上を 1 個以上置換基として有していてもよく、該アミノ基、または該アミノアルキル基もしくは該アルキルアミノ基のアミノ基部分は、炭素数 1 から 6 のアルキル基（水酸基を 1 個以上置換基として有していてもよい。）を置換基として 1 個または 2 個有していてもよい。

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、下式

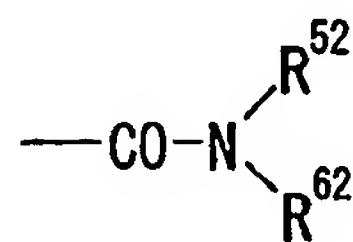


（式中、 $R^{52}$  および  $R^{62}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数 1 から 20 のアルキル基、炭素数 2 から 20 のアルケニル基、炭素数 2 から 20 のアルキニル基、炭素数 1 から 20 のアルキルアミノ基、炭素数 1 から 20 のアルコキシ基、炭素数 2 から 18 のアシル基、炭素数 2 から 18 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 5 から 10 のシクロアルケニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルアミノ基、炭素数 4 から 16 のシクロアルキルアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 6 から 10 のアリールアミノ基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、炭素数 6 から 10 のアリールオキ

シ基、炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数5から10のヘテロアリアルアミノ基、炭素数6から16のヘテロアリアルアルキル基、または炭素数5から10のヘテロアリアルオキシ基を意味するが、該アミノ基または該水酸基は、保護基によって保護されていてもよい。

ここで、 $R^2$  としては、水素原子、ハロゲン原子、下式

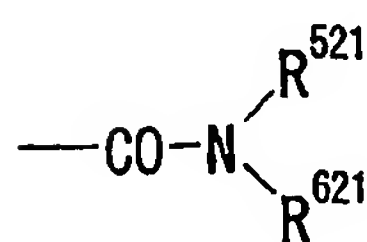


（式中、 $R^{52}$  および  $R^{62}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数1から20のアルキル基、炭素数2から20のアルケニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数5から10のシクロアルケニル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、または炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）が好ましい。

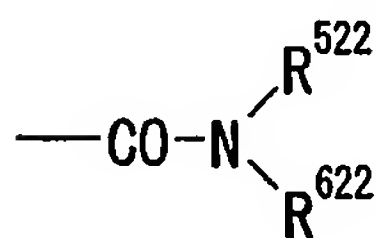
上記の  $R^2$  は、以下に述べるように置換基を有していてもよい。

$R^2$  が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアミノ基、アルコキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、またはシクロアルキルオキシ基である場合、これらは、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、ジアルキルホスホリル基、下式



(式中、 $R^{521}$  および  $R^{621}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数6から10のアリールチオ基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく、該水酸基または該メルカプト基は、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群から選ばれる置換基を有していてもよく、該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、下式



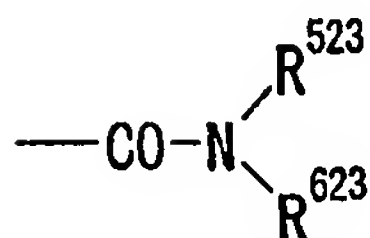
(式中、 $R^{5,2,2}$  および  $R^{6,2,2}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 8 のアシル基、および炭素数 1 から 8 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 8 のアミノアルキル基、炭素数 1 から 8 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 8 のメルカプトアルキル基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 1 から 10 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

これらの中でも、 $R^2$  が、アルキル基またはアルケニル基である場合は、これらが有していてもよい置換基としては、アミノ基、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、および炭素数 6 から 10 のアリールチオ基からなる群から選ばれる 1 種以上の基が 1 個以上であることが好ましく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく、該水酸基は、炭素数 2 から 8 のアシル基を有していてもよい。

$R^2$  が、アリール基、アリールアミノ基、アラルキル基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアミノ基、ヘテロアリールアルキル基、またはヘテロアリールオキシ基である場合、これらは、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、下式





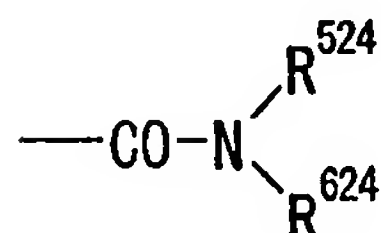
(式中、 $\text{R}^{523}$  および  $\text{R}^{623}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。)

で表される基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数7から16のアラルキルオキシ基、炭素数8から17のアラルキルオキシカルボニル基、アリール基、および炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

これらの中でも、 $\text{R}^{2}$  が、アリール基またはアラルキル基である場合は、これらが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数7から16のアラルキルオキシ基、および炭素数8から17のアラルキルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる1種以上の基が1個以上であることが好ましく、該アミノ基は、炭素数2から8のアシル基または炭素数1から10のアルキルスルホニル基を1個または2個置

換基として有していてもよい。

$R^2$ が複素環基である場合は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホ基、下式



(式中、 $R^{524}$  および  $R^{624}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)

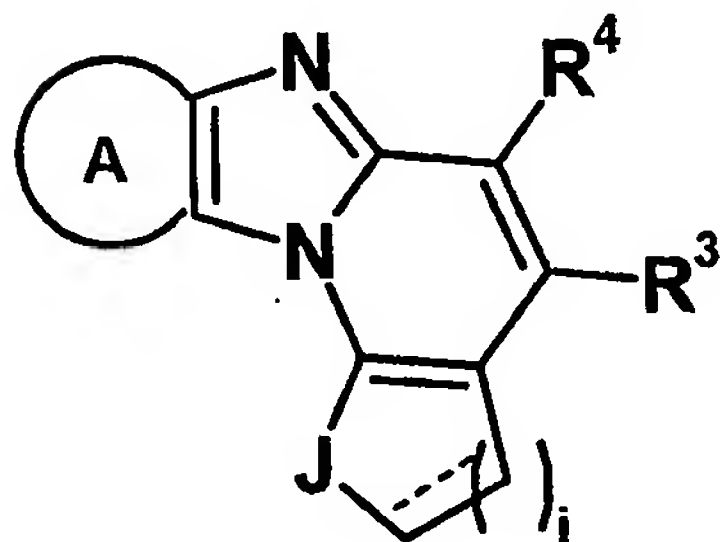
で表される基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基、炭素数2から10のアルキニル基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数1から10のハロゲンアルキル基、炭素数2から10のアシル基、炭素数2から10のアルコキシカルボニル基、および炭素数6から10のアリール基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）

、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）

）、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

これらの中でも、 $R^2$ が複素環基である場合に有していてもよい置換基としては、炭素数1から10のアルキル基または炭素数6から10のアリール基が好ましい。

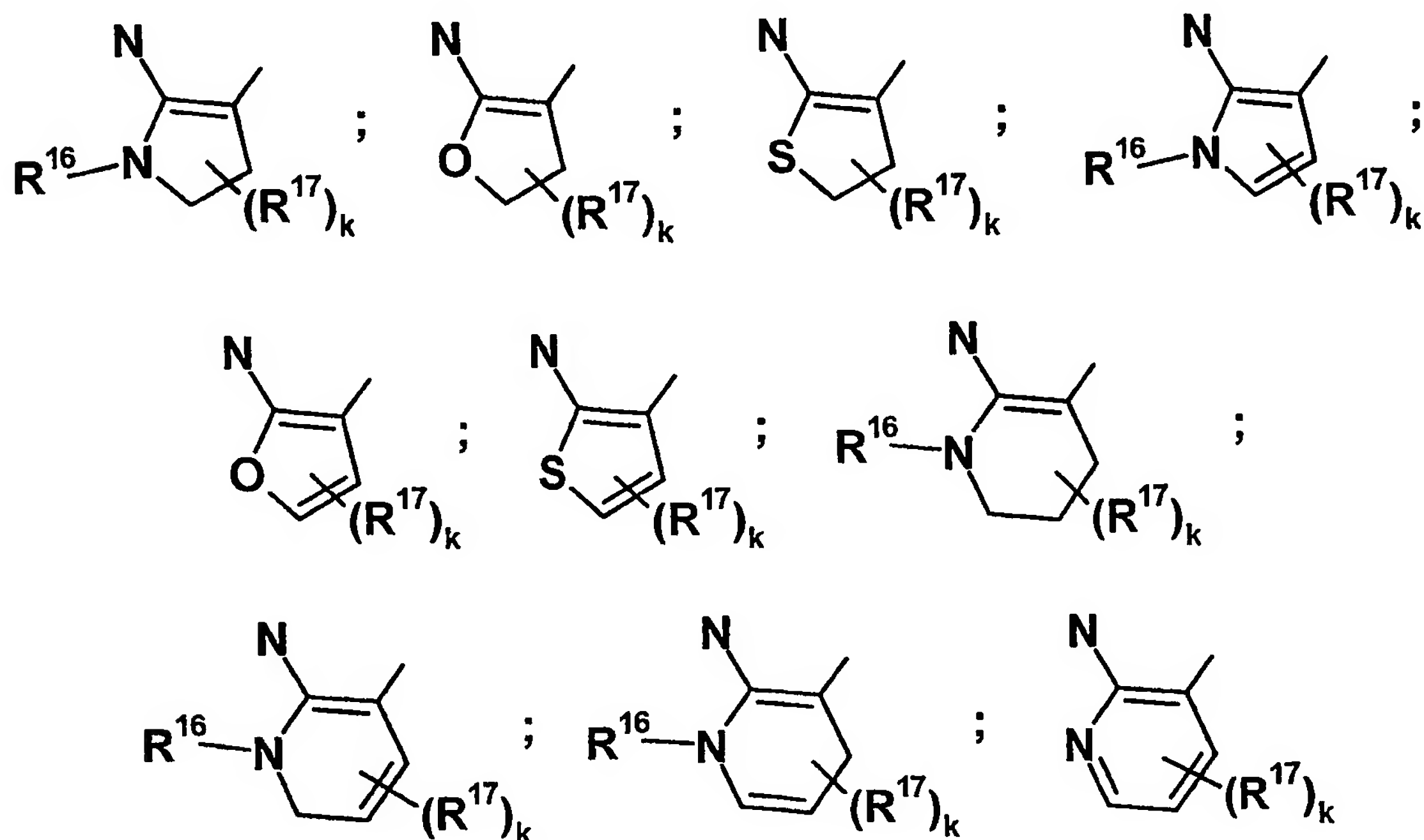
また、 $R^1$  と  $R^2$  とが一緒になって、下式のように 5 員環または 6 員環の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 3 個含む。）を形成してもよい。



（式中、 $A$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、上記と同じであり、 $i$  は、1 または 2 の整数を意味し、 $J$  は、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を意味する。）

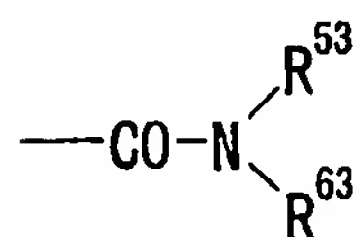
この  $R^1$  と  $R^2$  とが一緒になって形成される複素環基は、飽和、部分不飽和、または不飽和のいずれでもよく、環を構成する原子として窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を 1 個から 4 個含んでもよい。

$R^1$  と  $R^2$  とから形成される複素環構造の具体例としては、例えば、下式に表されるものを挙げることができる。



(式中、 $R^{1\ 6}$  は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を意味し、 $R^{1\ 7}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基、水酸基、チオール基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のビスシクロアルキル基、またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のスピロシクロアルキル基を意味し、 $k$  は、0、1、または2の整数を意味する。)

$R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式



(式中、 $R^{5\ 3}$  および  $R^{6\ 3}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数4から7のシクロアルケニル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）を意味するが、該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよい。

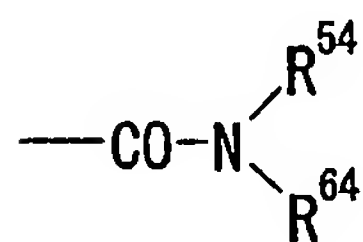
ここで、 $R^3$  としては、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数3から7のシクロアルキル基が好ましい。

上記の  $R^3$  は、以下に述べるように置換基を有していてもよい。

$R^3$  が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、またはヘテロアリール基である場合、これらは、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 から 3 個含む。）、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

これらの中で、 $R^3$  がアルキル基またはアリール基である場合は、これらが有していてもよい置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群から選ばれる 1 種以上の基が 1 個以上であることが好ましい。

$R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、カルバモイル基、下式



（式中、 $R^{54}$  および  $R^{64}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のア



ルキルカルボニルオキシ基、炭素数1から6のアルキルオキシスルホニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、またはヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）を意味するが、該アミノ基または該水酸基は保護基により保護されていてもよい。

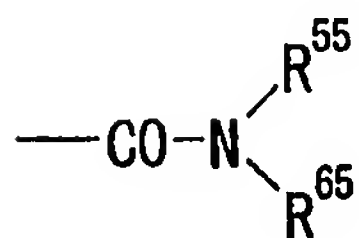
ここで、 $R^4$ としては、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基が好ましい。

上記の $R^4$ は、以下に述べるように置換基を有していてもよい。

$R^4$ が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基である場合、これらは、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）、炭素数2から5のアシル基、炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

これらの中でも、 $R^4$ がアルキル基である場合は、置換基として水酸基を有しているのが好ましい。

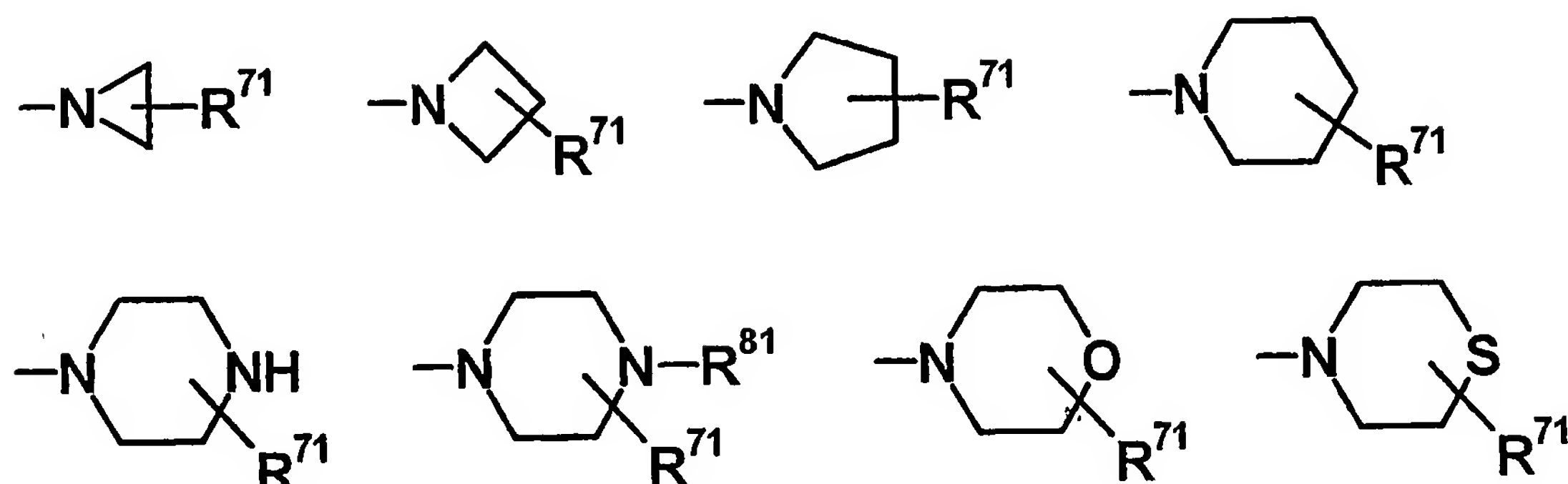
上記の部分構造A並びに置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ の説明におけるアリール基、ヘテロアリール基、または複素環基は、特に明記されていない場合でも、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、下式



(式中、 $\text{R}^{55}$  および  $\text{R}^{65}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

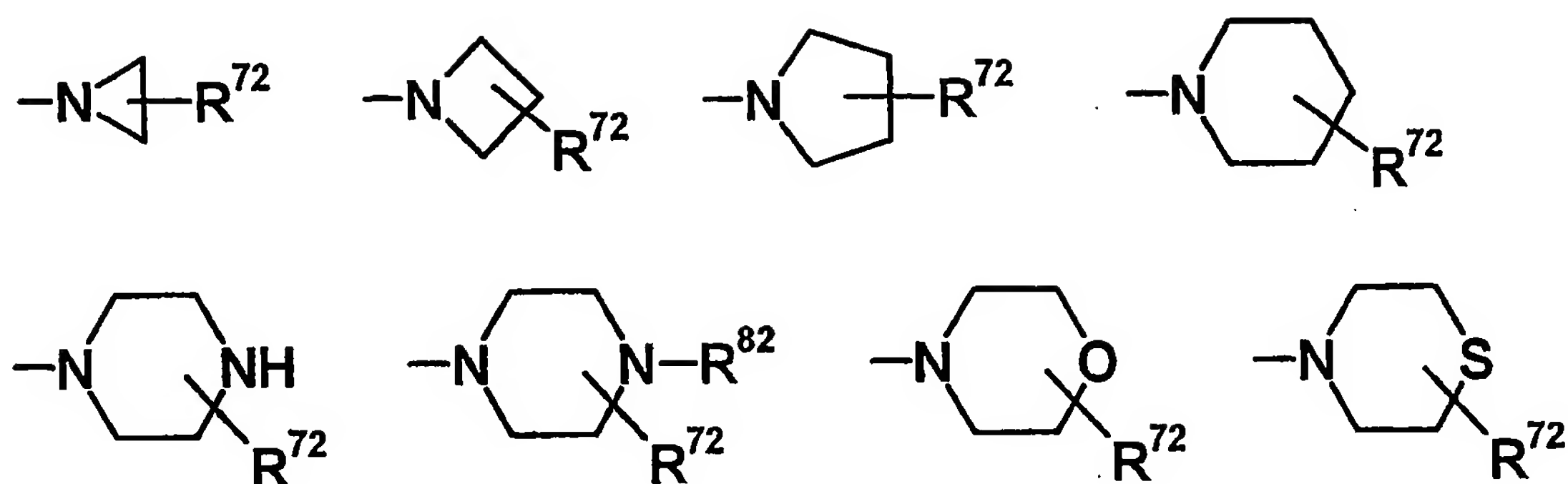
で表される基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、炭素数 2 から 10 のアルキニル基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 10 のハロゲノアルキル基、炭素数 2 から 10 のアシル基、炭素数 2 から 10 のアルコキシカルボニル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、およびヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であつて、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有してもよいが、該アルキル基、該アルコキシ基、該アルキルチオ基、該アシル基、該アルコキシカルボニル基、該フェニル基、または該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有してもよく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 8 のアミノアルキル基、炭素数 1 から 8 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 8 のメルカプトアルキル基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、炭素数 5 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であつて、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 1 から 10 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよく、さらに、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構

造を形成してもよい。このような環状構造としては、下式に表されるものを例示することができる。



(式中、R<sup>71</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のビスクロアルキル基、またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のスピロクロアルキル基を意味し、R<sup>81</sup> は、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のハロゲノアルキル基を意味する。)

上記の部分構造A並びに置換基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>の説明におけるアミノ基は、特に明記されていない場合でも、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から18のアシル基、炭素数2から18のアルコキシカルボニル基、炭素数1から18のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。このような環状構造としては、下式に表されるものを例示することができる。



(式中、 $R^{72}$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数 3 から 6 のビスクロアルキル基、またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数 3 から 6 のスピロクロアルキル基を意味し、 $R^{82}$  は、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基を意味する。)

式 I で表わされる化合物がエナンチオマーの存在する構造であるとき、その各鏡像異性体（エナンチオマー）、その 1 : 1 比の混合物であるラセミ体、および各エナンチオマーが適宜の混合比で存在し、光学純度が 100% 未満であるエナンチオマー混合物のいずれもが、本発明化合物に包含される。さらに、式 I で表わされる化合物がジアステレオマーの存在する構造であるとき、本発明化合物には、単一のジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物が包含される。

式 I で表わされる化合物がエナンチオマーの存在する構造であるとき、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のエナンチオマーからなるものを投与することが望ましい。この「単一のエナンチオマーからなる」とは、もう一方の鏡像異性体（エナンチオマー）を全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋であると通常言える程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば、もう一方の鏡像異性体（エナンチオマー）が含まれていてもよいと解される。

さらに、式 I で表わされる化合物がジアステレオマーの存在する構造であるとき、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のジアステレオマーからなる

ものを投与することが望ましい。この「単一のジアステレオマーからなる」とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋であると通常言える程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば、他のジアステレオマーが含まれていてもよいと解される。

また、「立体化学的に単一な」とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体関係となる場合にそれらのうちの1種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの「単一な」の解釈に関しても上記と同様に考える。

式Iで表わされる化合物が、任意の置換基部分に、フェノール性水酸基、カルボキシ基（カルボン酸誘導体）、またはスルホ基（スルホン酸誘導体）を有する酸誘導体である場合、それらの酸誘導体は遊離体のままでよいが、フェノール性水酸基、カルボキシ基、またはスルホ基の塩としてもよい。

これらの塩のとしては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またはトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類のいずれでもよい。また、これらの酸誘導体の遊離体や塩は水和物として存在することもある。

一方、式Iで表わされる化合物が、任意の置換基部分に、アミノ基、アミン構造を有する塩基性誘導体である場合、それらの塩基性誘導体は遊離体のままでよいが、酸付加塩としてもよい。

酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩（スルホン酸塩）、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩（カルボン酸塩）等の有機酸塩を挙げることができる。

また、これらの塩基性誘導体の遊離体や塩は水和物として存在することもある。

式Iで表わされる化合物が、カルボン酸化合物である場合、カルボン酸部分が



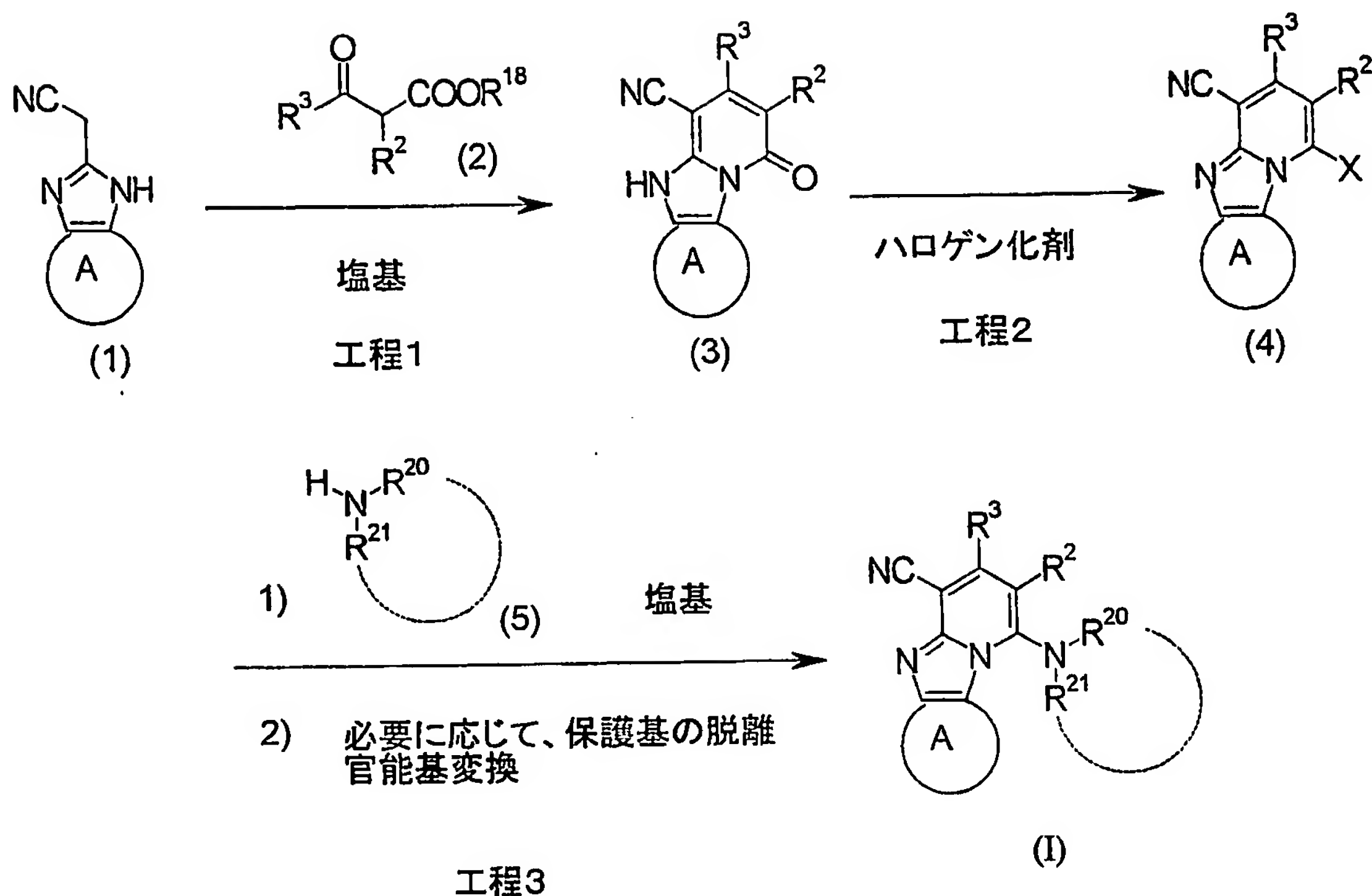
エステルとなった誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

また、本発明のカルボン酸化合物を抗真菌目的に使用する場合、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチルエステルそして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキシアルキルエステルを挙げることができる。

さらに、式Iで表わされる化合物が、アミノ基を有する塩基性化合物であり、アミノ基にアミノ酸、ジペプチド、トリペプチドが結合した誘導体はプロドラッグとして有用である。

プロドラッグとして用いられるアミノ酸、ジペプチド、およびトリペプチドとしては、これらのカルボキシル基と本発明化合物である式Iのアミノ基から形成されるペプチド結合が生体内で容易に切断されてアミンの遊離体を生成するようなものであり、例えば、グリシン、アラニン、アスパラギン酸等のアミノ酸類、グリシン-グリシン、グリシン-アラニン、アラニン-アラニン等のジペプチド類、およびグリシン-グリシン-アラニン、グリシン-アラニン-アラニン等のトリペプチド類を挙げることができる。

式Iで表わされる本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい例として代表的な製造法を次式に示し説明するが、これらに限定されるものではない。なお、反応に際しては必要に応じて置換基を保護基で保護して実施し、各置換基（官能基）の変換順序は特に限定されない。



(式中、A、 $R^2$ 、および $R^3$ は、上記の定義と同じであり、 $R^{18}$ は、メチル基、またはエチル基等の低級アルキル基を表わし、Xは、ハロゲン原子を表わし、 $R^{20}$ および $R^{21}$ は、式Iの化合物において $R^1$ がアミノ基の場合に有していてもよい置換基として先に述べたものと同じである。)

工程1は、化合物(1)である2-イミダゾリルアセトニトリル誘導体と化合物(2)である $\beta$ -ケトエステル誘導体を作用させ、縮合環化させて化合物(3)を製造する工程である。

反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応条件下で不活性であればよく、例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジフェニルエーテル、またはこれらの混合物を挙げることができる。出発物質である化合物(1)と化合物(2)の両方、もしくは一方が液体の場合は、溶媒を使用せずに反応を行うのが好ましい。

反応は、無機塩基または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属、

アルカリ土類金属、またはアンモニアとの酢酸塩、炭酸塩、または炭酸水素酸塩等の無機塩基性化合物、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビスクロウンデセン、N-メチルピペリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基化合物の存在で行うのが好ましい。これらのなかでは、酢酸アンモニウムの使用が特に好ましいが、塩基の使用は、反応性に応じて適宜変換するのが好ましい。

反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは、溶媒使用の場合に25℃から還流温度、溶媒を使用しない場合は80℃から150℃の範囲である。反応時間は、15分から48時間の範囲でよく、通常は30分から6時間程度で完結する。

工程2は、化合物(3)にハロゲン化剤を作用させて、化合物(4)を製造する工程である。この際、化合物(3)のアミド構造のカルボニル基部分がハロゲン化され、さらに脱水反応が起きて化合物(4)が生成する。

反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応条件下で不活性であればよく、例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジフェニルエーテル、またはこれらの混合物を挙げることができる。ハロゲン化剤が溶液の場合は、溶媒を使用せずに、過剰のハロゲン化剤で溶媒を兼ねて使用し、反応を行うのが好ましい。

ハロゲン化剤としては、通常、例えば、アルコールのハロゲン化に使用されるものであれば、特に限定はない。例えば、チオニルクロリド、チオニルブロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類、スルフリルクロリド、スルフリルブロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類、三塩化リン、三臭化リン、三ヨウ化リンのような三ハロゲン化リン類、五塩化リン、五臭化リン、五ヨウ化リンのような五ハロゲン化リン類、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシヨウ化リンのようなオキシハロゲン化リン類、下記の一般式



(式中、 $R^{35}$ 、および $R^{36}$ は、同一または異なって、炭素数1から6のアルキル基、または、一緒になって酸素原子を介してもよい炭素数2から6のアルキレン基を表わす。)

で表わされるジアルキルアミノサルファイトフルオライド類、 $CF_3CHF CF_2N(C_2H_5)_2$ 、または $CF_3CF=CFN(C_2H_5)_2$ のようなフッ素化剤を挙げることができる。好ましくは、オキシ塩化リン等のクロル化剤である。

反応温度は、通常、室温ないし $200^{\circ}C$ の温度範囲で実施でき、好ましくは溶媒使用やハロゲン化剤が液体の場合に溶媒を兼ねる場合に $25^{\circ}C$ から還流温度、好ましくは、 $50^{\circ}C$ から $150^{\circ}C$ の範囲である。反応時間は、15分から48時間の範囲でよく、通常は30分から2時間程度で完結する。

工程3は、化合物(4)にアミン誘導体(5)を作用させて、式Iで表わされる本発明化合物を製造する工程である。この際、芳香族ハロゲン化合物(4)へのアミン誘導体(5)の求核置換反応によって、本発明化合物(I)が生成する。

反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応条件下で不活性であればよく、例えばジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノール、またはこれらの混合物を挙げることができる。

反応は無機塩基または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロウンデセン、*N*-メチルピペリジン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基性化合物の存在下で行うのが好ましい。

反応温度は、通常、室温ないし $200^{\circ}C$ の温度範囲で実施でき、好ましくは $25 \sim 150^{\circ}C$ の範囲である。反応時間は、30分から48時間の範囲でよく、通常は30分から18時間程度で完結する。

反応に使用するアミン誘導体（５）が、アミノ基、水酸基、またはチオール基を有する場合は、それらの置換基が適当な保護基で保護された化合物を使用することができる。さらに、反応終了後、脱保護が必要な場合は保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して式 I で表わされる本発明化合物を得ることができる。

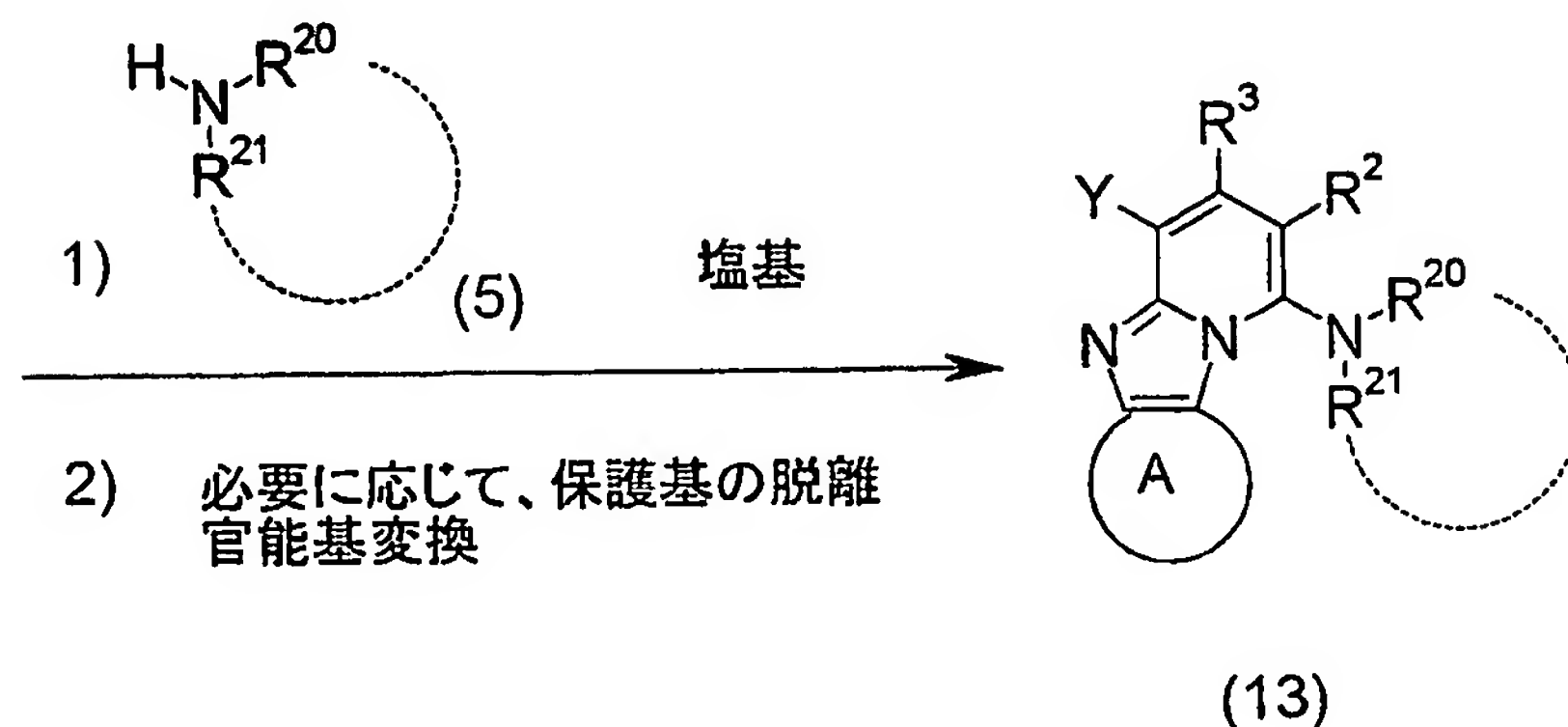
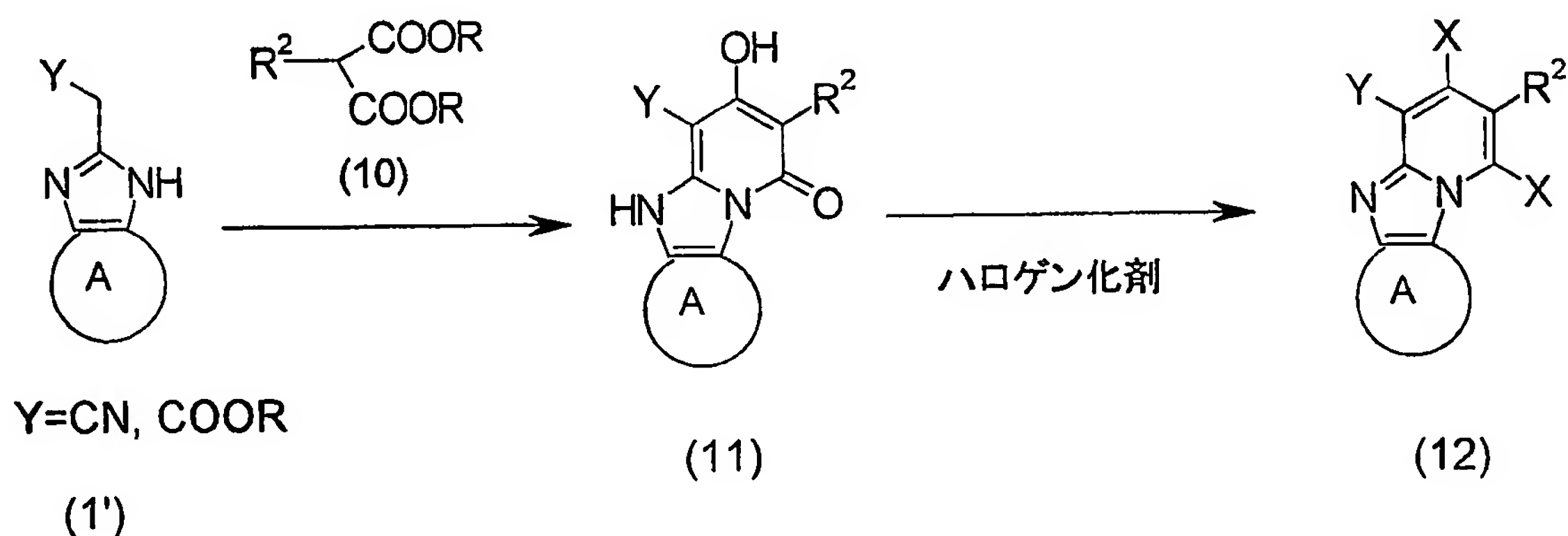
保護基としては、この分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、２，２，２－トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。

反応終了後、工程 3 の目的化合物は、常法によって反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、適当な溶媒を加えて析出した目的化合物をろ過、採取するか、反応液に水を加え、水と混和せず目的化合物を溶解する溶媒を加えて、目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を適宜水洗等の操作後、無水硫酸ナトリウムや無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。

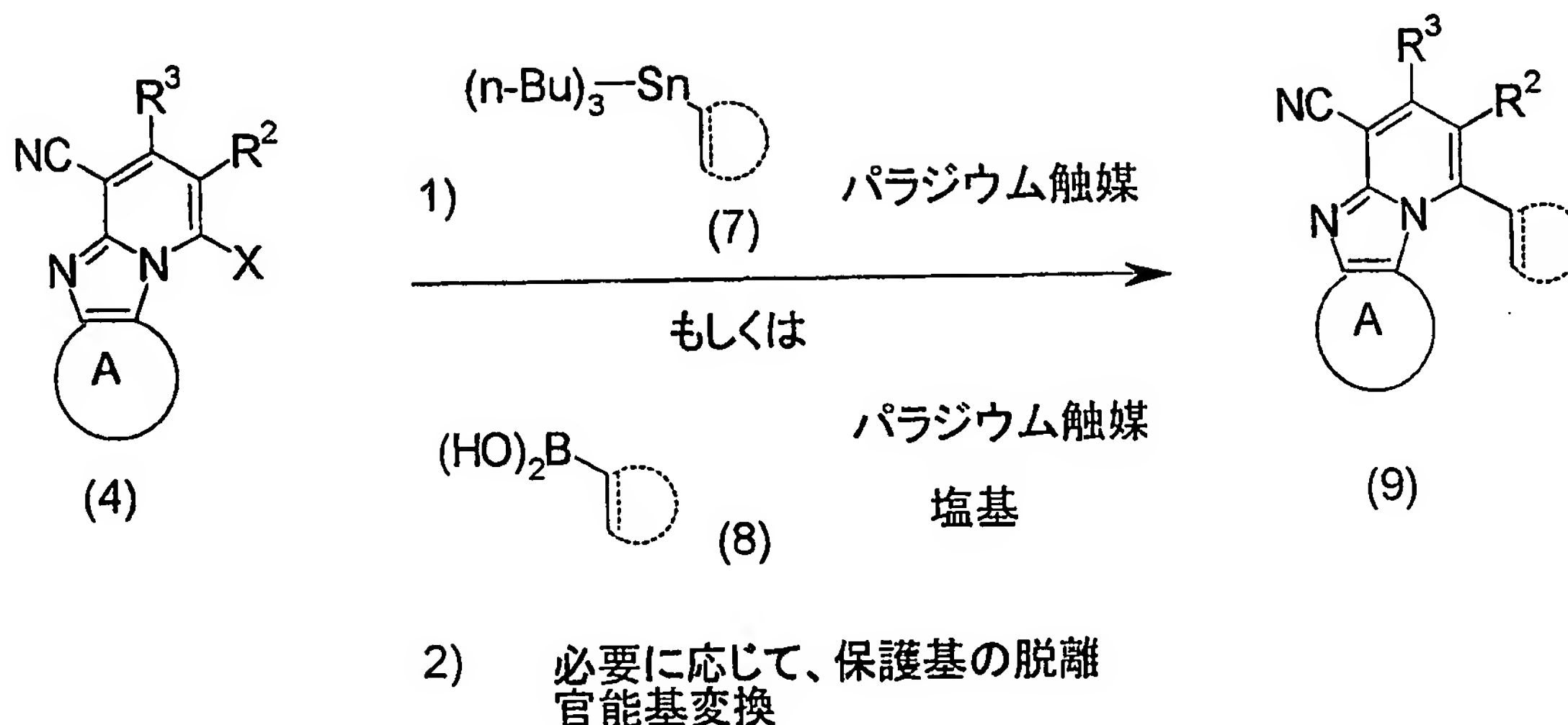
先に述べた工程 1 において、β－ケトエステル誘導体（２）の代わりにマロン酸エステル誘導体（１０）を用いる場合は、文献（J. Heterocyclic Chem., 25, 1087 (1988) 等）で報告されている方法を用いて、２－イミダゾリルアセトニトリル誘導体（１）と同様に２－イミダゾリル酢酸エステル誘導体（１'）からも縮合環化体（１１）を得ることができる。以降のハロゲン化およびそれにより得られる芳香族ハロゲン化化合物（１２）へのアミン誘導体（５）の求核置換反応に



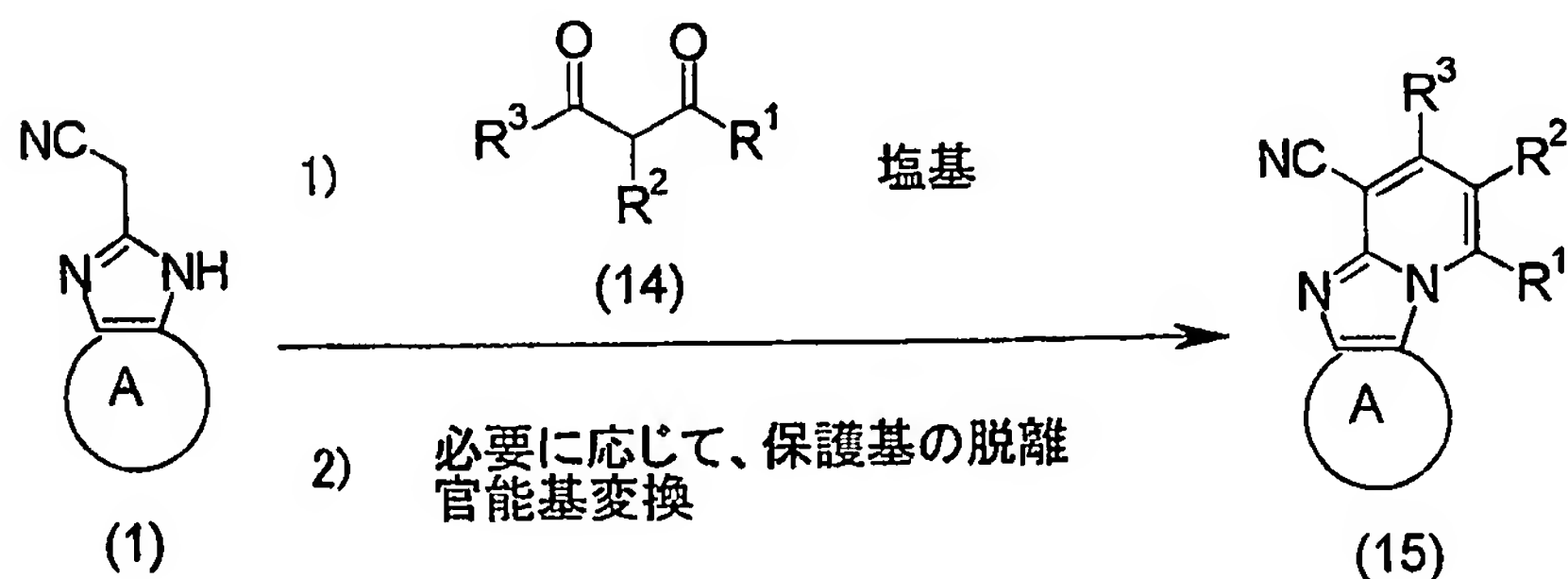
については、前記合成方法と同様に操作することによって、本発明化合物 (13) を製造することができる。



また、式 I の化合物の  $R^1$  がアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルケニル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルキル基等の場合は、文献 (J. Heterocyclic Chem., 28, 191 (1991), Chem. Rev., 95, 2457 (1995) 等) で報告されている方法を用いて、化合物 (9) を得ることができる。すなわち、化合物 (4) に対して、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなどのパラジウム触媒存在下、スズ化合物 (7) を作用させる方法 (Stille カップリング) やボロン化合物 (8) を作用させる方法 (鈴木カップリング) により得られた生成物から導くことができる。



さらに、R<sup>1</sup>がシクロアルキル基、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール、シクロアルケニル基、アルケニル基等の場合には、先に述べた工程1において、β-ケトエステル誘導体(2)の替わりに1, 3-ジケトン誘導体(14)を用いることによっても、β-ケトエステル誘導体(2)の場合と同様にして縮合環化体(15)を得ることができる。以降、1位に導入した置換基について、必要に応じて保護基の除去や官能基の変換を適宜実施することにより本発明化合物(16)を製造することができる。



さらに、このようにして得られる目的化合物は、必要に応じて、常法、例えば、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィー等によって精製できる。

本発明化合物は、抗菌作用や抗癌作用を示さず抗真菌作用を特異的(選択的)に示すとともに、各種の真菌感染症の原因となる広範囲の真菌類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

本発明化合物が有効な真菌類として、カンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・クルーセイ、カンジダ・トロピカリス等のカンジダ属諸菌種、クリプトコッカス・ネオフォルマンس等のクリプトコッカス属、アスペルギルス・フミガタス、アスペルギルス・フラバス等のアスペルギウス属、ニューモシスティス・カリニ菌、クモノスカビ属、アブシディア属、ヒストプラズマ・カプスラータム等のヒストプラズマ属、コクシジオイデス・イミティス等のコクシジオイデス属、ブラストミセス属、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス等のパラコクシジオイデス属、ペニシリウム属、シューダレシア属、スポロトリクス属、黒色真菌、トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属、マラセチア属、ホンセンカエア属、フサリウム属、ペシロミセス属、トリコスポロン・クタネウム等のトリコスポロン属、ヒアロホーラ属、クラドスポリウム等を例示することができる。さらに、サッカロミセス セレヴィシエ、カンジダ

アルビカンス、カンジダ グラブラタ、カンジダ クルーセイ、カンジダ トロピカリス、クリプトコックス ネオフォルマンス、トリコスポロン・クタネウム、アスペルギルス・フミガタス等を例示することができる。

また、これらの病原体によって引き起こされる疾病として、内臓真菌症（深在性真菌症）としては、カンジダ症、クリプトコッカス症、アスペルギルス（糸状菌症）、アクチノマイセス症（放線菌症）、ノカルジア症、ムコール症（接合菌症）、ゲオトリクム症、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症、ブラストミセス症、ペニシリウム症等、具体的には、真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎等が、深部皮膚真菌症としては、スポロトリコーシス、クロモミコーシス（黒色真菌症）、菌腫（マイセトーマ）等が、表在性真菌症としては、通常病型白癬、深在性白癬、難治性白癬、爪白癬、癬風、皮膚カンジダ症、口腔カンジダ症等を例示することができる。

また、本発明化合物は、動物の真菌感染症の原因となる各種の真菌類にも有効である。

本発明化合物の病原性の真菌に対する抗真菌作用を利用して、本発明化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物を含有する医薬、感染症治療剤、または抗真菌剤として用いることができる他、動物薬、水産用薬、または抗真菌性の保存剤に

も応用が可能である。

本発明化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物は、これらを含む医薬、感染症治療剤、または抗真菌剤の生産に使用してもよい。例えば、溶液状態で提供される注射剤または液剤等の生産のために本発明化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物を使用してもよい。また、本発明化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物を配合し、必要に応じて適宜添加剤を加える等の通常の製剤の方法により、医薬、感染症治療剤、または抗真菌剤を生産することができる。

本発明化合物を、その塩、またはこれらの溶媒和物からなる抗真菌剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、もしくはカプセル剤、あるいは溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、または油性もしくは水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、または溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。

また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、またはスプレー等を例示できる。

固形製剤としては、本発明化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物とともに製剤学上許容されている添加物を含んでよく、例えば、充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

本発明化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を動物に投与方法としては、直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与方法、また溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的に投与方法、注射によって投与方法等を例示することができる。

本発明化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を動物に投与するための製剤としては、この分野において通常用いられている技術によって、適宜、散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができる。

次に製剤処方例を示す。

製剤例 1. (カプセル剤) :

実施例 1 の化合物	100.0 mg
コーンスターチ	23.0 mg
CMC カルシウム	22.5 mg
ヒドロキシメチルセルロース	3.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
<hr/>	
総計	150.0 mg

製剤例 2. (溶液剤) :

実施例 1 の化合物	1 ~ 10 g
酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 ~ 2 g
パラオキシ安息香酸エチル	0.1 g
精製水	88.9 ~ 98.4 g
<hr/>	
計	100 g

製剤例 3. (飼料混合用散剤) :

実施例 1 の化合物	1 ~ 10 g
コーンスターチ	98.5 ~ 99.5 g
軽質無水ケイ酸	0.5 g
<hr/>	
計	100 g

本発明の医薬の投与方法、投与量および投与回数は特に限定されずに、病原性真菌の種類や患者の年齢、体重、症状等の種々の条件に応じて適宜選択することができる。通常成人に対しては、経口または非経口（注射、点滴等）的投与により、1日、0.1~100mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

発明を実施するための最良の形態

次に本願発明を実施例と参考例により説明するが、本願発明はこれに限定されるものではない。

[参考例 1]

2-エチル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベン



ズイミダゾール-4-カルボニトリル

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 10.0 g (63.6 mmol)、  
2-エチルアセト酢酸エチル 10.1 g (63.6 mmol) および酢酸アンモ  
ニウム 9.80 g (127 mmol) の混合物を 140–150°C にて 25 分間  
加熱した。冷後、水 200 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、  
次いでアセトニトリル 100 ml を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 13.  
3 g (83%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 252 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (3H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 2.70–2.78 (2H, m), 7.36–7.40 (1H, m), 7.42–7.52 (2H, m), 8.79 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2206, 1653, 1628, 1572, 1523, 1460, 1363, 1273, 1201, 1066  $\text{cm}^{-1}$ .

## [参考例 2]

1-クロロ-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-エチル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 8.21 g (32.7 mmol) を塩化ホスホリル 40 ml 中 2 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 50 ml を加えクロロホルム (100 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 7.98 g (90%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 270 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 2.74 (3H, s), 2.92 (2H, q,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 7.37–7.43 (1H, m), 7.56–7.

6.3 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 8.58–8.63 (1H, m).

IR (ATR): 2225, 1622, 1591, 1469, 1437, 1354, 1304, 1120, 1049  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例1]

1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

1-クロロ-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 3.00 g (10.4 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 懸濁液にN, N-ジエチルアミノエチルアミン 2.92 ml (20.8 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて3時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル 100 ml に溶解し飽和重曹水 50 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (100:1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをエタノールから再結晶して標記化合物 1.62 g (45%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 350 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, t,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 2.61–2.72 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.74–2.85 (4H, m), 3.14–3.24 (2H, m), 5.40–5.48 (1H, m), 7.28–7.34 (1H, m), 7.47–7.55 (1H, m), 7.96–8.00 (1H, m), 8.17 (1H, d,  $J=8.53\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2216, 1624, 1593, 1495, 1442, 1369, 1313, 1068  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例2]

1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-2-エチル-3-メチル

ルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボアミド

1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 70 mg (200  $\mu$ mol) のエタノール (750  $\mu$ l) 溶液に 0°C にて濃硫酸 84  $\mu$ l を加え、15 時間加熱還流した。冷後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え酢酸エチル (10 ml  $\times$  3) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (20:1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをジエチルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 12 mg (16%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 368 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 1.24 (3H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 2.58-2.98 (11H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 5.14 (1H, brs), 5.90 (1H, brs), 7.20-7.42 (1H, m), 7.47-7.57 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J=8.06\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 10.05 (1H, brs).

IR (ATR): 1668, 1595, 1514, 1477, 1450  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 67.80%; H, 7.99%; N, 18.83%

実測値: C, 68.00%; H, 7.90%; N, 18.75%.

## [参考例 3]

2-n-ブチル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.26 g (8.00 mmol)、2-n-ブチルアセト酢酸エチル 1.49 g (8.00 mmol) および酢酸アンモニウム 1.23 g (16.0 mmol) の混合物を 140-150°C にて 4

0 分間加熱した。冷後、水 5 0 m l を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 3 0 m l を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 2. 0 0 g (9 0 %) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 2 8 0 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (4 0 0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0. 9 6 (3 H, t,  $J=7. 0 8 \text{ Hz}$ ), 1. 3 8–1. 5 8 (4 H, m), 2. 4 9 (3 H, s), 2. 6 4–2. 7 4 (2 H, m), 7. 3 2–7. 4 0 (1 H, m), 7. 4 3–7. 5 2 (2 H, m), 8. 7 8 (1 H, d,  $J=8. 0 4 \text{ Hz}$ ) .

IR (ATR) : 2 2 0 8, 1 6 6 2, 1 6 1 2, 1 5 4 9, 1 4 8 5, 1 4 6 6  $\text{cm}^{-1}$  .

#### [参考例 4]

#### 2-n-ブチル-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-n-ブチル-3-メチル-1-オキソ-1 H, 5 H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 1. 5 0 g (5. 3 7 mmol) を塩化ホスホリル 7 m l 中 2. 5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 5 0 m l および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5 0 m l を加えクロロホルム (1 0 0 m l  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 1. 2 9 g (8 1 %) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 2 9 8 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

$^1\text{H-NMR}$  (4 0 0 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0. 9 5 (3 H, t,  $J=7. 0 8 \text{ Hz}$ ), 1. 3 8–1. 5 8 (4 H, m), 2. 6 7 (3 H, s), 2. 7 6–2. 8 7 (2 H, m), 7. 4 0–7. 4 9 (1 H, m), 7. 5 7–7. 6 6 (1 H, m), 7. 8 8–7. 9 6 (1 H, m), 8. 6 4–8. 7 2 (1 H, m) .

IR (ATR) : 2 2 2 3, 1 6 2 4, 1 5 9 1, 1 4 6 9, 1 3 5

4, 1306, 1200  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例5]

2-n-ヘキシル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.26 g (8.00 mmol)、  
2-n-ヘキシルアセト酢酸エチル 1.71 g (8.00 mmol) および酢酸  
アンモニウム 1.23 g (16.0 mmol) の混合物を 140–150°C にて  
40 分間加熱した。冷後、水 50 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーショ  
ンし、次いでアセトニトリル 30 ml を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 1  
.87 g (76%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 308 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.77–0.98 (3H, m), 1.20–1.50 (8H, m), 2.35 (3H, s), 2.48–2.61 (2H, m), 7.27–7.39 (1H, m), 7.42–7.60 (2H, m), 8.52–8.62 (1H, m).

IR (ATR): 2208, 1653, 1520, 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例6]

1-クロロ-2-n-ヘキシル-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダ  
ゾール-4-カルボニトリル

2-n-ヘキシル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 1.50 g (4.88 mmol) を塩化ホスホリル 7 ml 中 2 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 50 ml を加えクロロホルム (100 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 1.36 g (86%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 326 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.82–0.93 (3H, m), 1.25–1.59 (8H, m), 2.67 (3H, s), 2.77–2.86 (2H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.57–7.65 (1H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.04\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=8.53\text{Hz}$ ).

IR (ATR): 2225, 1624, 1591, 1529, 1469, 1356, 1306, 1194  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例7]

3-メチルー1-オキソ-2-フェニルー1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.26 g (8.00 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチル 1.65 g (8.00 mmol) および酢酸アンモニウム 1.23 g (16.0 mmol) の混合物を 140–150°C にて 40 分間加熱した。冷後、水 50 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 30 ml を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 2.03 g (85%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 300 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.15 (3H, s), 6.94–7.01 (1H, m), 7.20–7.28 (4H, m), 7.31–7.39 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.04\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=8.04\text{Hz}$ ).

IR (ATR): 2206, 1645, 1591, 1514, 1466  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例8]

1-クロロ-3-メチルー2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

3-メチルー1-オキソ-2-フェニルー1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 1.50 g (5.01 mmol) を塩化ホスホリル 7 ml 中 2.5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下

留去した後、残留物に氷水 50 ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加えクロロホルム (100 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 1.02 g (64%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 318 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.31 (3H, s), 7.39–7.60 (6H, m), 7.61–7.68 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.55$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=8.30$  Hz).

IR (ATR) : 2225, 1666, 1626, 1593, 1533, 1466, 1379, 1346, 1309, 1219, 1178  $cm^{-1}$ .

[参考例 9]

2-ベンジル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.26 g (8.00 mmol)、2-ベンジルアセト酢酸エチル 1.76 g (8.00 mmol) および酢酸アンモニウム 1.23 g (16.0 mmol) の混合物を 140–150°C にて 40 分間加熱した。冷後、水 50 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 30 ml を加え洗浄後結晶をろ取り、標記化合物 2.43 g (97%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 314 ( $M^+$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 7.08–7.15 (1H, m), 7.18–7.30 (5H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.80$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J=8.04$  Hz).

IR (ATR) : 2206, 1664, 1614, 1549, 148

5, 1466  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例10]

2-ベンジル-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-ベンジル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 1.50 g (4.79 mmol) を塩化ホスホリル 7 ml 中 3 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 50 ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加えクロロホルム (100 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (I-10) 868 mg (55%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 332 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.17-7.32 (5H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (ATR) : 2224, 1626, 1593, 1512, 1475, 1446, 1356, 1304, 1227, 1201  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例11]

2-ベンゾイル酪酸エチル

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム 1.03 g (25.8 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (120 ml) 懸濁液に 0°C にて酪酸エチル 2.00 g (17.2 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液を滴下し、室温にて 75 分間攪拌した後、0°C にて安息香酸エチル 5.17 g (34.4 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液を滴下し 4 時間加熱還流した。冷後、水 50 ml および飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml を加え酢酸エチル

(100 ml × 3) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (30 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 1.83 g (48%) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 221 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.99 (3H, t,  $J=7.31\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, t,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 1.99–2.17 (2H, m), 4.08–4.29 (3H, m), 7.42–7.67 (3H, m), 7.96–8.08 (2H, m).

IR (ATR) : 2974, 1732, 1684, 1597, 1448, 1281, 1255, 1215, 1182, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [参考例 12]

2-エチル-1-オキソ-3-フェニル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.26 g (8.00 mmol)、2-ベンゾイル酢酸エチル 1.76 g (8.00 mmol) および酢酸アンモニウム 1.23 g (16.0 mmol) の混合物を 140–150°C にて 40 分間加熱した。冷後、水 50 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 30 ml を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 840 mg (34%) を茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 314 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.88 (3H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 2.20–2.27 (2H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.21–7.32 (3H, m), 7.37–7.50 (4H, m), 8.55 (1H, d,  $J=8.04\text{ Hz}$ ).

IR (ATR) : 2216, 1658, 1622, 1601, 1535, 1487, 1456, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [参考例 13]

1-クロロ-2-エチル-3-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-エチル-1-オキソ-3-フェニル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 678 mg (2.16 mmol) を塩化ホスホリル 3 ml 中 3 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 30 ml を加えクロロホルム (50 ml × 3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 234 mg (33%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 332 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.97 (3H, t,  $J=7.32$  Hz), 2.60 (2H, dd,  $J=15.14, 7.32$  Hz), 7.47-7.72 (7H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J=8.55$  Hz).

IR (ATR) : 2229, 1622, 1589, 1522, 1464, 1360, 1309, 1227  $cm^{-1}$ .

[実施例 3]

2-n-ブチル-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル-蟻酸塩

2-n-ブチル-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 30 mg (100  $\mu$ mol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液に N, N-ジエチルアミノエチルアミン 71  $\mu$ l (500  $\mu$ mol) およびトリエチルアミン 100  $\mu$ l (717  $\mu$ mol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて 14 時間加熱した。冷後、反応溶液ごとプレパラティブ HPLC にて分離精製し、標記化合物 32 mg (76%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 378 ( $M^+$ ).

[実施例 4]

2-n-ブチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3



－メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリル－蟻酸塩

上述の2-n-ブチル－1－(2-N', N'－ジエチルアミノエチルアミノ)－3－メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリル－蟻酸塩（実施例3）の合成法に従い、2-n-ブチル－1－クロロ－3－メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリルおよび(3S)－ジメチルアミノピロリジンより、標記化合物24mg（57%）を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 376 (M<sup>+</sup>) .

[実施例5]

1－(2-N', N'－ジエチルアミノエチルアミノ)－3－メチル－2－フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリル－蟻酸塩

上述の2-n-ブチル－1－(2-N', N'－ジエチルアミノエチルアミノ)－3－メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリル－蟻酸塩（実施例3）の合成法に従い、1－クロロ－3－メチル－2－フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリルおよびN, N－ジエチルアミノエチルアミンより、標記化合物25mg（64%）を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 398 (M<sup>+</sup>) .

[実施例6]

1－[(3S)－ジメチルアミノピロリジン－1－イル]－3－メチル－2－フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリル－蟻酸塩

上述の2-n-ブチル－1－(2-N', N'－ジエチルアミノエチルアミノ)－3－メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリル－蟻酸塩（実施例3）の合成法に従い、1－クロロ－3－メチル－2－フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール－4－カルボニトリルおよび(3S)－ジメチルアミノピロリジンより、標記化合物27mg（61%）を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 396 (M<sup>+</sup>) .

## [実施例 7]

2-ベンジル-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル-蟻酸塩

上述の2-n-ブチル-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル-蟻酸塩 (実施例 3) の合成法に従い、2-ベンジル-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルおよびN, N'-ジエチルアミノエチルアミンより、標記化合物 30 mg (66%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 412 (M<sup>+</sup>) .

## [実施例 8]

2-ベンジル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル-蟻酸塩

上述の2-n-ブチル-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル-蟻酸塩 (実施例 3) の合成法に従い、2-ベンジル-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルおよび(3S)-ジメチルアミノピロリジンより、標記化合物 33 mg (73%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 410 (M<sup>+</sup>) .

## [実施例 9]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-エチル-3-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル-蟻酸塩

上述の2-n-ブチル-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル-蟻酸塩 (実施例 3) の合成法に従い、1-クロロ-2-エチル-3-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルおよび(3S)-ジメチルアミノピロリジンより、標記化合物 32 mg (71%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 410 ( $M^+$ ).

[実施例10]

2-n-ヘキシル-1-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

1-クロロ-2-n-ヘキシル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 163 mg (0.50 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 懸濁液に 3-ジメチルアミノアゼチジン二塩酸塩 95.2 mg (0.55 mmol) およびトリエチルアミン 349  $\mu$ l (2.50 mmol) を加え、80℃にて10時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して標記化合物を得た。これをイソプロピルエーテルにて結晶化後ろ取して標記化合物 84 mg (43%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 390 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7.09$  Hz), 1.33-1.44 (4H, m), 1.47-1.57 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.66 (3H, s), 2.83-2.87 (2H, m), 3.36 (1H, m), 4.14 (2H, t,  $J=6.11$  Hz), 4.31 (2H, t,  $J=6.85$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J=8.31$  Hz), 7.51 (1H, t,  $J=8.31$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=8.31$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=8.31$  Hz).

IR (ATR) : 2929, 2817, 2221, 1625, 1590, 1467, 1442  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub> として

理論値 : C, 74.00%; H, 8.02%; N, 17.98%

実測値 : C, 73.72%; H, 7.97%; N, 17.88%

[実施例11]

2-n-ヘキシル-1-[3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-イル]

1-クロロ-2-n-ヘキシル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

1-クロロ-2-n-ヘキシル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 326 mg (1.00 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 懸濁液に 3-(ジメチルアミノメチル) アゼチジン二塩酸塩 191 mg (1.02 mmol) およびトリエチルアミン 0.56 ml (4.00 mmol) を加え、80℃にて15時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 101 mg (25%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, t, J=7.08 Hz), 1.31-1.41 (4H, m), 1.46-1.65 (4H, m), 2.30 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.70 (2H, d, J=7.32 Hz), 2.78-2.82 (2H, m), 3.18 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.83 Hz), 4.40 (2H, t, J=7.56 Hz), 7.34 (1H, t, J=8.30 Hz), 7.50 (1H, t, J=8.30 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.30 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.30 Hz).

IR (ATR) : 2929, 2856, 2815, 2763, 2223, 1623, 1590, 1473, 1442 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O として

理論値 : C, 72.78%; H, 8.31%; N, 16.97%

実測値 : C, 72.80%; H, 8.18%; N, 16.64%

[実施例 12]

2-n-ヘキシル-1-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

1-クロロ-2-n-ヘキシル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミ

ダゾールー４－カルボニトリル 335 mg (1.03 mmol) のN, N－ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 懸濁液に1－メチルホモピペラジン 141 mg (1.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.42 ml (3.01 mmol) を加え、80℃にて15時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルムに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム－メタノール (10:1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 25 mg (6%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 404 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.10$  Hz), 1.35–1.40 (4H, m), 1.55–1.59 (4H, m), 2.04–2.21 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.73–2.85 (4H, m), 2.88–2.97 (2H, m), 3.38–3.45 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.70 (1H, m), 7.36 (1H, t,  $J=8.33$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J=8.33$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.33$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J=8.33$  Hz).

IR (ATR): 2925, 2852, 2217, 1625, 1592, 1492, 1446 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 71.23%; H, 8.37%; N, 16.61%

実測値: C, 71.03%; H, 8.68%; N, 16.55%

### [実施例 13]

2－n－ヘキシル－3－メチル－1－[3－ジメチルアミノメチルピロリジン－1－イル]ピリド [1, 2－a] ベンズイミダゾールー４－カルボニトリル 二塩酸塩

1－クロロ－2－n－ヘキシル－3－メチルピリド [1, 2－a] ベンズイミ



ダゾールー４ーカルボニトリル 250 mg (0.77 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 懸濁液に 3-ジメチルアミノメチルピロリジン 148 mg (1.15 mmol) およびトリエチルアミン 213  $\mu$ l (1.53 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて24時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 60 ml に溶解し水 20 ml、飽和重曹水 20 ml および飽和食塩水 20 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをプレパラティブ TLC にて分離精製した後、エタノール 5 ml に溶解した。1 規定塩酸エタノール溶液 2 ml を加え、室温にて 10 分間攪拌した後、溶媒を留去した。残留物をイソプロパノール-エタノールで結晶化後ろ取して標記化合物 150 mg (39%) を淡緑色結晶として得た。MS (EI) m/z : 417 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 0.78 (3H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 1.18–1.31 (4H, m), 1.36–1.54 (4H, m), 1.95–2.06 (1H, m), 2.36–2.47 (1H, m), 2.63 (6H, s), 2.86 (4H, s), 2.88 (3H, s), 2.95–3.13 (1H, m), 3.30–3.73 (4H, m), 7.46–7.50 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ) .

IR (ATR) : 1732, 1626, 1514, 1473  $\text{cm}^{-1}$  .

元素分析値 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

理論値 : C, 63.09%; H, 7.64%; N, 14.15%

実測値 : C, 63.05%; H, 7.64%; N, 14.10% .

#### [実施例 14]

2-n-ヘキシルー3-メチルー1-(4-メチルピペラジーン-1-イル) ピリ  
ド [1, 2-a] ベンズイミダゾールー4-カルボニトリル

1-クロロ-2-n-ヘキシル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 250 mg (0.77 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 懸濁液にN-メチルピペラジン 115 mg (1.15 mmol) およびトリエチルアミン 213  $\mu$ l (1.53 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて20時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 60 ml に溶解し水 20 ml、飽和重曹水 20 ml および飽和食塩水 20 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをプレパラティブ TLC にて分離精製した後、イソプロパノールで結晶化後ろ取して標記化合物 128 mg (43%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 389 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (3H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 1.35-1.42 (4H, m), 1.50-1.62 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.72-2.79 (4H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 7.35 (1H, dt,  $J=1.22, 7.32\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, ddd,  $J=0.98, 1.22, 8.06\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, d,  $J=8.55\text{ Hz}$ ) .

IR (ATR) : 2224, 1628, 1595, 1493  $\text{cm}^{-1}$  .

元素分析値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5$  として

理論値 : C, 74.00%; H, 8.02%; N, 17.98%

実測値 : C, 73.65%; H, 7.97%; N, 17.89%.

[実施例 15-47]

1-R<sup>a</sup>-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

1-クロロ-2-エチル-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 20 mg (0.0736 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 30.8  $\mu$ l (0.221 mmol) およびアミン (0.147 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°Cにて20時間加熱した。冷後、反応溶液ごとプレパラティブHPLCにて分離精製して表1および表2に対応する下式の標記化合物を得た。

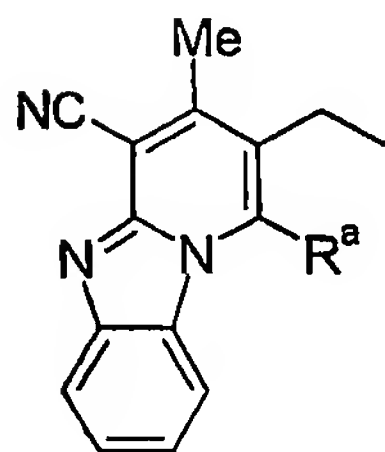


表 1

実施例	アミン	Ra	MS EIMS m/s
15	モルホリン	モルホリノ	321
16	N, N', N' -トリメチルエチレンジアミン	[2-(N', N' -ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ	336
17	ベンジルアミン	ベンジルアミノ	341
18	3-ピペリジンメタノール	(3-ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル	348
19	1-3-ピロリジノール	(3-ヒドロキシ)ピロリジン-1-イル	320
20	1-メチルピペラジン	(4-メチル)ピペラジン-1-イル	334
21	チオモルホリン	チオモルホリノ	337
22	2-モルホリノエチルアミン	(2-モルホリノエチル)アミノ	363
23	ピロリジン	ピロリジノ	304
24	1-エチルプロピルアミン	(1-エチルプロピル)アミノ	320
25	N, N-ジメチルエチレンジアミン	[2-(N', N' -ジメチルアミノ)エチル]アミノ	322
26	N-アセチルエチレンジアミン	[2-(N' -アセチルアミノ)エチル]アミノ	335
27	シクロヘキサンメチルアミン	シクロヘキサンメチルアミノ	346
28	(S) - (+) - 1 - (2-ピロリジニルメチル)ピロリジン	(1-ピロリジニルメチル)ピロリジノ	388
29	4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸エチル	(1-メトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アミノ	405
30	(R) - (-) - 2-アミノ-1-ブタノール	2-(1-ヒドロキシ)ブチルアミノ	324
31	(3S) - N, N-ジメチルアミノピロリジン	[3-(N, N-ジメチル)アミノ]ピロリジン-1-イル	350
32	(±) - 3 - (N-アセチル)アミノピロリジン	[3-(N-アセチル)アミノ]ピロリジン-1-イル	361
33	トランス-4-アミノシクロヘキサノール	(1-ヒドロキシ)-シクロヘキサン-4-イル-アミノ	348
34	4-ヒドロキシピペリジン	(4-ヒドロキシ)ピペリジン-1-イル	336

表2

実施例	アミン	Ra	MS EIMS m/s
35	2-アミノエチルアミンカルボン酸 t-ブチル	2-(N'-t-ブチルカルボニル)アミノエチルアミノ	393
36	5-アミノペンチルアミンカルボン酸 t-ブチル	5-(N'-t-ブチルカルボニル)アミノペンチルアミノ	435
37	3-アミノシクロヘキシルアミン	(3-アミノシクロヘキシル)アミノ	348
38	3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピルアミン	(3-アミノ-2, 2-ジメチル)プロピルアミノ	336
39	(3R)-N'-メチルアミノピロリジン	[(3R)-N'-メチルアミノ]ピロリジン-1-イル	334
40	(3S)-N'-メチルアミノピロリジン	[(3S)-N'-メチルアミノ]ピロリジン-1-イル	334
41	(3R)-N'-エチルアミノピロリジン	[(3R)-N'-エチルアミノ]ピロリジン-1-イル	347
42	(3R)-N', N'-ジメチルアミノピロリジン	[(3R)-N', N'-ジメチルアミノ]ピロリジン-1-イル	347
43	(±)-3-アミノピペリジン二塩酸塩	(3-アミノピペリジン)-1-イル	334
44	(±)-3-アミノピペリジン二塩酸塩	(3-ピペリジニル)アミノ	334
45	4-N', N'-ジメチルアミノピペリジン	(4-N', N'-ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル	362
46	(±)-3-N'-メチルアミノピペリジン二塩酸塩	(3-N'-メチルアミノ)ピペリジン-1-イル	320
47	4-ピロリジノピペリジン	(4-ピロリジノピペリジン)-1-イル	388

## [実施例 48-49]

1-R<sup>b</sup>-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

1-R<sup>a</sup>-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルおよびトリフロロ酢酸-塩化メチレン (1:1 v/v) 1

mlの混合物を室温にて1時間攪拌した。反応液の溶媒を留去した後、減圧下で乾燥し、表3に対応する下式の標記化合物を得た。



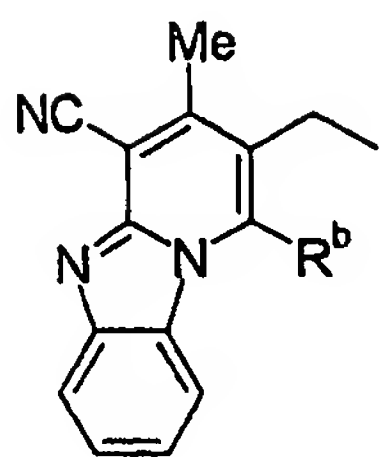


表3

実施例	Ra	Rb	MS EIMS m/s
48	2-(N'-t-ブチルカルボニル)アミノエチルアミノ	(2-アミノエチル)アミノ	293
49	5-(N'-t-ブチルカルボニル)アミノペンチルアミノ	(5-アミノペンチル)アミノ	336

[参考例 14]

 $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミド 623.0 mg (5.00 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、塩化リチウム 301.0 mg (7.1 mmol) およびアセト酢酸メチル 755.4  $\mu$ l (7.00 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン 1.31 ml (7.50 mmol) を加えた後、80℃にて13時間半加熱還流した。冷後、反応液の溶媒を留去し、残留物にクロロホルム 10 ml および水 3.5 ml を加えて30分室温にて攪拌した。有機層を1規定塩酸 5 ml で洗浄し、さらに水 3.5 ml で3回洗浄した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルフラッシュュカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサノール酢酸エチル (15:1) の混合溶媒で溶出して標記化合物 681.1 mg (61%) を無色油状物として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 3.13 (2H, d,  $J=6.84\text{ Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 3.75 (1H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 6.93-6.98 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m)。

[参考例 15]

 $\alpha$ -(3-フルオロベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミドの代わりに3-フルオロベンジルブロミドを用いて $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s)

3. 15–3. 17 (2H, m), 3. 71 (3H, s), 3. 76–3. 80 (1H, m), 6. 88–6. 96 (3H, m), 7. 22–7. 24 (1H, m).

[参考例 16]

$\alpha$ -(2, 4-ジフルオロベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミドの代わりに2, 4-ジフルオロベンジルブロミドを用いて $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 22 (3H, s), 3. 12–3. 17 (2H, m), 3. 70 (3H, s), 3. 83 (1H, t,  $J=7. 58\text{Hz}$ ), 6. 78–6. 80 (2H, m), 7. 14–7. 18 (1H, m).

[参考例 17]

$\alpha$ -(4-ニトロベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミドの代わりに4-ニトロベンジルブロミドを用いて $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 24 (3H, s), 3. 27 (2H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 83 (1H, t,  $J=7. 46\text{Hz}$ ), 7. 37 (2H, t,  $J=8. 31\text{Hz}$ ), 8. 14 (2H, t,  $J=8. 80\text{Hz}$ ).

[参考例 18]

$\alpha$ -(4-ニトロベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミドの代わりに3-ニトロベンジルブロミドを用いて $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 25 (3H, s), 3. 25–3. 28 (2H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 83 (1H, t,  $J=7. 46\text{Hz}$ ), 7. 44–7. 48 (1H, m),

7. 53–7. 55 (1H, m), 8. 06 (1H, brs).

[参考例19]

$\alpha$ -(4-ベンジロキシベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミドの代わりに4-ベンジロキシベンジルクロリドを用いて $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 16 (3H, s), 3. 10 (2H, ab,  $J=7. 56, 7. 56\text{Hz}$ ), 3. 67 (3H, s), 3. 73–3. 77 (1H, m), 5. 01 (2H, s), 6. 86–6. 89 (2H, m), 7. 06–7. 09 (2H, m), 7. 30–7. 42 (5H, m).

[参考例20]

$\alpha$ -(4-メトキシベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミドの代わりに4-メトキシベンジルクロリドを用いて $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 16 (3H, s), 3. 10 (2H, d,  $J=7. 83\text{Hz}$ ), 3. 68 (3H, s), 3. 70–3. 76 (1H, m), 3. 76 (3H, s), 6. 80 (2H, d,  $J=8. 80\text{Hz}$ ), 7. 08 (2H, d,  $J=8. 80\text{Hz}$ ).

[参考例21]

$\alpha$ -(4-メトキシカルボニルベンジル)アセト酢酸メチル

4-フルオロベンジルブロミドの代わりに4-メトキシカルボニルベンジルブロミドを用いて $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 20 (3H, s), 3. 20–3. 22 (2H, m), 3. 71 (3H, s), 3. 78 (1H, t,  $J=7. 57\text{Hz}$ ), 3. 90 (3H, s), 7. 25 (

2H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ).

[参考例 2 2]

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド

[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 477 mg (3.04 mmol)、  
 $\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチル 681 mg (3.04 mmol)  
および酢酸アンモニウム 468 mg (6.08 mmol) の混合物を 140-150°C にて 30 分加熱した。冷後、水 10 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 5 ml を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 853 mg (85%) を淡赤色結晶として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

EIMS  $m/z$ : 332 ( $M^+$ ).

[参考例 2 3]

2-(3-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド

[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

$\alpha$ -(4-フロロベンジル)アセト酢酸メチルの代わりに  $\alpha$ -(3-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルを用いて 2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例 2 2) に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$ : 332 ( $M^+$ ).

[参考例 2 4]

2-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-

ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

$\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの代わりに  $\alpha$ -(2, 4-ジフルオロベンジル)アセト酢酸メチルを用いて 2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例 2 2) に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$ : 350 ( $M^+$ ).



## [参考例 25]

3-メチル-2-(4-ニトロベンジル)-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

$\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの代わりに  $\alpha$ -(4-ニトロベンジル)アセト酢酸メチルを用いて 2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例 22) に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$  : 359 ( $M^+$ ) .

## [参考例 26]

3-メチル-2-(3-ニトロベンジル)-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

$\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの代わりに  $\alpha$ -(3-ニトロベンジル)アセト酢酸メチルを用いて 2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例 22) に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$  : 359 ( $M^+$ ) .

## [参考例 27]

2-(4-ベンジロキシベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

$\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの代わりに  $\alpha$ -(4-ベンジロキシベンジル)アセト酢酸メチルを用いて 2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例 22) に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.36 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 7.30-7.42 (6H, m), 7.53 (2H, d,  $J=3.42\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=8.06\text{Hz}$ ) .

## [参考例 28]

2-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド  
[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

$\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの代わりに $\alpha$ -(4-メトキシベンジル)アセト酢酸メチルを用いて2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法(参考例22)に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$ : 372 ( $M^+$ ).

[参考例29]

2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

$\alpha$ -(4-フルオロベンジル)アセト酢酸メチルの代わりに $\alpha$ -(4-メトキシカルボニルベンジル)アセト酢酸メチルを用いて2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法(参考例22)に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$ : 372 ( $M^+$ ).

[参考例30]

1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル853mg (2.57mmol)を塩化ホスホリル5ml中16時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物をクロロホルム30mlに溶解し、氷水20mlおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液60mlを加えて15分間攪拌した。有機層をクロロホルム(30ml×3)で抽出した。合わせたクロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を少量のジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物823mg (85%)を淡黄色結晶として得た(これはそのまま次の反応に用いた)。

EIMS  $m/z$ : 350 ( $M^+$ ).

## [参考例 3 1]

1-クロロ-2-(3-フルオロベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド  
 [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに2-(3-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルを用いて1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例 3 0) に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$  : 350 ( $M^+$ ) .

## [参考例 3 2]

1-クロロ-2-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド  
 [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに2-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルを用いて1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例 3 0) に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$  : 368 ( $M^+$ ) .

## [参考例 3 3]

1-クロロ-3-メチル-2-(4-ニトロベンジル)ピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-イル-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド  
 [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに3-メチル-2-(4-ニトロベンジル)-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルを用いて1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-

カルボニトリルの合成法（参考例 30）に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.30 (2H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 7.43–7.46 (1H, m), 7.62–7.66 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.20 (2H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ).

[参考例 34]

1-クロロ-3-メチル-2-(3-ニトロベンジル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-イル-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに3-メチル-2-(3-ニトロベンジル)-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルを用いて1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法（参考例 30）に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.45–7.47 (2H, m), 7.50–7.54 (1H, m), 7.62–7.64 (1H, m), 8.04–8.08 (2H, m), 8.14 (2H, d,  $J=8.06\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ).

[参考例 35]

2-(4-ベンジロキシベンジル)-1-クロロ-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに2-(4-ベンジロキシベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルを用いて1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法（参考例 30）に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 4.25 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ), 7.31–7.44 (6H, m), 7.60–7.64 (1H, m), 8.06 (2H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ).

ESI-MS  $m/z$ : 438 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例36]

1-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに2-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルを用いて1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法 (参考例30) に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.63 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.84 (2H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=7.57\text{Hz}$ ,  $8.06\text{Hz}$ ), 7.61–7.65 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.06\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ).

[参考例37]

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-イル-カルボニトリル

2-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルを用いて1-クロロ-



2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの合成法(参考例30)に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.18 (2H, d,  $J=8.06\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=7.57\text{Hz}$ ,  $8.30\text{Hz}$ ), 7.61-7.65 (1H, m), 7.99 (2H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ).

#### [実施例50]

#### 2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-イル-カルボニトリル468mg (1.20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン228 $\mu$ l (1.80mmol)およびトリエチルアミン284 $\mu$ l (2.04mmol)を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて1時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去し、残留物をクロロホルム50mlに溶解し水20ml、飽和重曹水20mlおよび飽和食塩水20mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(97:3 v/v)の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物434mg (77%)を得た。これを酢酸エチルで洗浄後結晶をろ取し、標記化合物を112mg (20%)黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.11, (6H, s), 2.01-2.20 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.90-3.32 (4H, m), 3.51 (1H, brs), 3.83 (3H, s), 4.26 (2H, brs), 7.36 (2H, d,

$J=8.30\text{ Hz}$ ),  $7.41-7.45$  (1H, m),  $7.55-7.58$  (1H, m),  $7.89$  (1H, d,  $J=8.79\text{ Hz}$ ),  $7.89$  (2H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ),  $8.09-8.23$  (1H, m).

IR (KBr) :  $2948$ ,  $2771$ ,  $2224$ ,  $1716$ ,  $1591$ ,  $1481$ ,  $1442$ ,  $1294\text{ cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値 : C,  $71.93\%$ ; H,  $6.25\%$ ; N,  $14.98\%$

実測値 : C,  $71.88\%$ ; H,  $6.21\%$ ; N,  $15.03\%$ .

#### [実施例 51]

2-(4-メトキシベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#51)

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに1-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-36) を用いて2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#50) の合成法に準じ、標記化合物を合成した (BI357102)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :  $2.26$ , (6H, s),  $2.62$  (2H, m),  $2.45$  (3H, s),  $2.90-3.41$  (4H, m),  $3.65$  (1H, brs),  $3.78$  (3H, s),  $4.10$  (2H, brs),  $6.84$  (2H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ),  $6.97$  (2H, d,  $J=7.57\text{ Hz}$ ),  $7.37$  (1H, brs),  $7.54$  (1H, dd,  $J=7.81\text{ Hz}$ ,  $7.08\text{ Hz}$ ),  $8.00$  (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ),  $8.14$  (1H, brs).

IR (KBr) :  $2224$ ,  $1626$ ,  $1591$ ,  $1477$ ,  $144$

3, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 440 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析値:  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ として

理論値: C, 73.78%; H, 6.65%; N, 15.93%

実測値: C, 73.43%; H, 6.67%; N, 15.75%.

[実施例52]

2-(4-ベンジロキシベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#52)

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに2-(4-ベンジロキシベンジル)-1-クロロ-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-35) を用いて2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#50) の合成法に準じ、標記化合物を合成した (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04-2.30 (2H, m), 2.24 (6H, brs), 2.46 (3H, s), 2.90-3.50 (4H, m), 3.64 (1H, brs), 4.07-4.10 (2H, m), 5.03 (2H, m), 6.91 (2H, d,  $J=9.04\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.31\text{Hz}$ ), 7.30-7.43 (6H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8.07\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, brs)

[実施例53]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(4-ニトロベンジル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#53)

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに1-クロロ-3-メチル-2-(4-ニトロベンジル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-33) を用いて2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#50) の合成法に準じ、標記化合物を合成した (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.07-2.32, (2H, m), 2.25 (6H, s, ), 2.44 (3H, s), 3.03-3.51 (4H, m), 3.67 (1H, brs, ), 4.30 (2H, brs), 7.26-7.29 (2H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.05 (2H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.14-8.16 (1H, m), 8.20 (2H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ).

#### [実施例54]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(3-ニトロベンジル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#54)

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに1-クロロ-3-メチル-2-(3-ニトロベンジル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-34) を用いて2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#50) の合成法に準じ、標記化合物を合成した (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25, (6H, s), 2.32 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.05-3.49 (4H, m), 3.68 (1H, brs), 4.30 (2H, brs), 7.40-7.42 (2H, m), 7.52 (1H, dd,

$J = 7.83 \text{ Hz}$ ,  $8.06 \text{ Hz}$ ),  $7.55 - 7.59$  (1H, m),  
 $8.01 - 8.04$  (4H, m),  $8.13$  (1H, d,  $J = 7.83 \text{ Hz}$ ).

[実施例 55]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-2-(4-フルオロベンジル)  
-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル  
(#55)

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに1-クロロ-2-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(I-30)を用いて2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#50)の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

ESI MS  $m/z$ : 428 ( $M^+$ ).

[実施例 56]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-2-(3-フルオロベンジル)  
-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル  
(#56)

1-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに1-クロロ-2-(3-フルオロベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(I-31)を用いて2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#50)の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

ESI MS  $m/z$ : 428 ( $M^+$ ).

[実施例 57]

2-(2, 4-ジフルオロベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリ



ジニル] - 3 - メチルピリド [1, 2 - a] ベンズイミダゾール - 4 - カルボニ  
トリル (#57)

1 - クロロ - 2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 3 - メチルピリド [1, 2 - a] ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリルの代わりに 1 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジフロロベンジル) - 3 - メチルピリド [1, 2 - a] ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (I - 32) を用いて 2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 1 - [(3S) - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチルピリド [1, 2 - a] ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (#50) の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS  $m/z$  : 448 ( $M^+$ ).

[実施例 58]

2 - (4 - カルボキシルベンジル) - 1 - [(3S) - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチルピリド [1, 2 - a] ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (#58)

2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 1 - [(3S) - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチルピリド [1, 2 - a] ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (#50) 200mg (0.428mmol) のテトラヒドロフラン - 水 (1 : 1 v/v) 混合溶液 (3ml) に水酸化リチウム - 水和物 55mg (1.31mmol) を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に氷水冷下し規定塩酸 1.40ml を滴下した後、10 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残留物を水で再結晶して標記化合物 104.7mg (54%) を淡色黄色結晶として得た。

EIMS  $m/z$  : 454 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.38 (6H, brs), 2.38 - 2.54 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.23 - 3.52 (4H, m), 3.81 (1H, brs), 4.21 - 4.39 (2H, m), 7.36 (2H, brd,  $J=6.28\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, m), 7.56 (1H, t,  $J=7.68\text{Hz}$ ), 7.88 - 7.90 (3H, m), 8.01, 8.28 (each 0

. 5 H, b r s)

I R (K B r) : 3 4 1 7, 2 9 5 8, 2 6 0 5, 2 2 2 4, 1 7 0 7, 1 6 2 6, 1 5 9 5, 1 4 8 7  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{27} \text{H}_{27} \text{N}_5 \text{O}_2 \cdot 2.0\text{-H}_2\text{O}$ , H C l として

理論値 : C, 61.65%; H, 6.13%; N, 13.31%

実測値 : C, 61.52%; H, 6.26%; N, 13.21%.

### [実施例 59]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-2-(4-ヒドロキシベンジル)-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#59)

2-(4-ベンジロキシベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#52) 200 mg (0.388 mmol) のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に 10%パラジウム炭素触媒 36.7 mg を加えた。系内を減圧後水素置換し、室温にて 20 時間常圧下攪拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残留物をプレパラティブ HPLC にて分離精製した後、イソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 94.5 mg (58%) を淡色黄色結晶として得た。

E I M S  $m/z$  : 426 ( $\text{M}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.03-2.22 (2 H, m), 2.14 (6 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.05-3.34 (4 H, m), 3.52 (1 H, b r s), 4.03 (2 H, b r s), 6.60 (2 H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 6.96 (2 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 7.40-7.44 (1 H, m), 7.53-7.57 (1 H, m), 7.87 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 8.23-8.25 (1 H, m).

元素分析値 :  $\text{C}_{26} \text{H}_{27} \text{N}_5 \text{O}_2 \cdot 0.25\text{-H}_2\text{O}$ , 0.5- $\text{HCO}_2\text{H}$  として

理論値 : C, 70.26%; H, 6.34%; N, 15.46%

実測値：C, 70.07%; H, 6.31%; N, 15.63%

[実施例 60]

2-(3-アミノベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#60)

2-(4-ベンジロキシベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチル-2-(3-ニトロベンジル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#54)を用いて1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-2-(4-ヒドロキシベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#59)の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.99-2.23 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.89-3.37 (4H, m), 3.52 (1H, brs), 4.00 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=7.57Hz), 6.40 (1H, d, J=8.06Hz), 6.95 (1H, t, J=7.57Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=8.06Hz), 8.09, 8.24 (each 0.5H, brs).

IR (KBr) 3437, 3336, 2864, 2775, 2222, 1624, 1593, 1485 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub> · 0.5-H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 72.03%; H, 6.74%; N, 19.38%

実測値: C, 72.24%; H, 6.66%; N, 19.14%

[実施例 61]

2-(4-アミノベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#61)

2-(4-ベンジロキシベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチル-2-(4-ニトロベンジル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#53)を用いて1-[(3S)-アミノピロリジニル]-2-(4-ヒドロキシベンジル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#59)の合成法に準じ、標記化合物を合成した(これはそのまま次の反応に用いた)。

EIMS  $m/z$ : 425 ( $M^+$ )

#### [実施例62]

2-[4-(N-アセチルアミノ)ベンジル]-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#62)

2-(4-アミノベンジル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#61) 43.6 mg (0.103 mmol) のピリジン溶液 2 ml に無水酢酸 14.5  $\mu$ l (0.154 mmol) を 0°C にて加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。ピリジンを留去した後、残留物をプレパラティブ HPLC 分離精製した。これをイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色結晶として標記化合物 14.8 mg (31%) を得た。

EIMS  $m/z$ : 467 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.08 (3H, s), 2.37 (3H, brs), 2.54-2.61 (8H, m), 3.41-3.95 (5H, m), 4.20 (2H, m), 7.12 (2H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 7.39-7.43 (1H, m), 7.50-7.52 (3H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.06\text{ Hz}$ )

, 8.07-8.16 (1H, m), 8.46 (0.5H, brs).  
 IR (KBr): 3400, 2949, 2773, 2222, 1593,  
 1512 cm<sup>-1</sup>.

元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5-H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 66.78%; H, 6.38%; N, 16.11%

実測値: C, 66.92%; H, 6.44%; N, 16.45%

### [実施例63]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチル-2-[4-[N-(メチルスルホニル)アミノ]ベンジル]ピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#63)

無水酢酸の代わりに塩化メタンスルホニルを用いて2-[4-(N-アセチルアミノ)ベンジル]-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(実施例62)の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

EIMS m/z: 467 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.56 (8H, brs),  
 2.67 (3H, brs), 2.87-2.91 (3H, m), 3.27-3.90 (5H, m), 4.17 (2H, brs), 7.12-7.19 (4H, m), 7.40 (1H, brs), 7.50 (1H, brs), 7.76 (1H, brs), 8.14 (1H, m),  
 8.45 (0.5H, brs).

IR (KBr): 3435, 2222, 1626, 1593, 1479,  
 1153 cm<sup>-1</sup>.

### [参考例38]

2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H,5H-ピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(I-38)

(2-ベンズイミダゾリル)アセトニトリル5.00g (31.8mmol)、  
 2-アセチルブチロラクトン4.08g (31.8mmol) および酢酸アンモ

ニウム 4.90 g (63.6 mmol) の混合物を 140–150°C にて 80 分間加熱した。冷後、水 100 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 50 ml を加え洗浄後結晶をろ取り、標記化合物 (I-38) 6.28 g (74%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 268 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.73 (2H, t,  $J=6.84\text{ Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=6.84\text{ Hz}$ ), 4.57 (1H, brs), 7.25–7.39 (1H, m), 7.42–7.59 (2H, m), 8.56 (1H, d,  $J=7.57\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 3437, 2200, 1655, 1597, 1537, 1469, 1329, 1242, 1219, 1061, 1041  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [参考例 39]

2-(2-アセトキシエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド  
[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-39)

2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-38) 2.00 g (7.48 mmol)、無水酢酸 1.06 ml (11.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 9 mg (75  $\mu\text{mol}$ ) およびピリジン 7.24 ml (89.6 mmol) の混合物を室温にて 67 時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml を加えた後、固体をろ取り、エタノールから再結晶し標記化合物 (I-39) 1.77 g (77%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 310 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.98 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 4.11 (2H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 7.32–7.40 (1H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 8.58 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ).



IR (ATR) : 3194, 2204, 1707, 1657, 1614, 1604, 1549, 1259  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例40]

2-(2-アセトキシエチル)-1-クロロ-3-メチルピリド[1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-40)

2-(2-アセトキシエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-39) 500 mg (1.62 mmol) を塩化ホスホリル 4 ml 中 90 分間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 20 ml を加えクロロホルム (50 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 (I-40) 438 mg (83%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 328 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.00 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.21 (2H, t,  $J=7.10$  Hz), 4.26 (2H, t,  $J=7.10$  Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=8.08$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=8.57$  Hz).

IR (ATR) : 2224, 1738, 1624, 1589, 1471, 1448, 1354, 1304, 1234, 1200, 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例64]

2-(2-アセトキシエチル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#64)

2-(2-アセトキシエチル)-1-クロロ-3-メチルピリド[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-40) 398 mg (1.21 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に (3S)-ジ

メチルアミノピロリジン 231  $\mu$ l (1.82 mmol) およびトリエチルアミン 506  $\mu$ l (3.63 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°C にて12時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル 50 ml に溶解し飽和重曹水 20 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (30:1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをエタノールから再結晶して標記化合物 (#64) 203 mg (41%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 406 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.09 (3H, s), 2.18–2.51 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.76 (3H, s), 3.08 (3H, brs), 3.25–3.81 (3H, m), 4.20–4.32 (2H, m), 7.38 (1H, t,  $J=7.83\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, t,  $J=7.34\text{ Hz}$ ), 7.91–8.18 (1H, m), 8.00 (1H, d,  $J=8.07\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2224, 1739, 1626, 1593, 1506, 1481, 1442, 1367, 1300, 1236, 1155, 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値: C, 68.13%; H, 6.71%; N, 17.27%

実測値: C, 67.93%; H, 6.67%; N, 17.40%.

[実施例 65、66]

2, 3-ジヒドロ-4-メチル-1H-フラノ [2, 3-b] ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-5-カルボンニトリル (#65) および 1- [(3S) -ジメチルアミノピロリジン-1-イル] -2-(2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#66)

2-(2-アセトキシエチル) -1- [(3S) -ジメチルアミノピロリジン

ー1-イル]ー3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾールー4-カルボニトリル(#64) 155 mg (382  $\mu$ mol) のメタノール(4 ml) 溶液に炭酸カリウム79 mg (573  $\mu$ mol) の水(1 ml) 溶液を0℃にて加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム50 ml に溶解し水20 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタンーメタノール(30:1 v/v) 溶出部およびジクロロメタンーメタノール(10:1 v/v) 溶出部より、それぞれ粗製の標記化合物(#65) および標記化合物(#66) を得、ジエチルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物(#65) 56 mg (59%) を乳白色結晶として、標記化合物(#66) 14 mg (10%) を黄色結晶として得た。

## #65

MS (EI)  $m/z$ : 250 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.54 (3H, s), 3.53 (2H, t,  $J=8.79$  Hz), 5.21 (2H, t,  $J=8.79$  Hz), 7.33–7.39 (1H, m), 7.52–7.57 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.30$  Hz).

IR (ATR): 2212, 1641, 1560, 1498, 1415, 1267, 1227  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 71.25%; H, 4.54%; N, 16.62%

実測値: C, 71.48%; H, 4.28%; N, 16.89%.

## #66

MS (EI)  $m/z$ : 364 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14–2.46 (3H, m), 2.37 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.91–3.15 (3H, m), 3.36–3.80 (3H, m), 3.89–4.07 (2H, m), 7.21–7.39 (1H, m), 7.46

— 7.55 (1H, m), 7.87—8.11 (2H, m).

IR (ATR): 3282, 2225, 1628, 1593, 1477, 1444, 1410, 1375, 1306  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 67.72%; H, 7.04%; N, 18.80%

実測値: C, 67.84%; H, 6.79%; N, 18.84%.

#### [実施例 67]

2-(2-アセトキシエチル)-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#67)

2-(2-アセトキシエチル)-1-クロロ-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-40) 500mg (1.53 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 懸濁液にN, N-ジエチルアミノエチルアミン 321  $\mu\text{l}$  (2.29 mmol) およびトリエチルアミン 640  $\mu\text{l}$  (4.59 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて12時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル 50 ml に溶解し飽和重曹水 20 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (30:1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをエタノールから再結晶して標記化合物 (#67) 391 mg (63%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 408 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 2.06 (3H, s), 2.66 (4H, q,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 2.69 (3H, s), 2.73 (2H, t,  $J=5.62\text{Hz}$ ), 3.15 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.20—3.28 (2H, m), 4.24 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, t,  $J=5.86\text{Hz}$ ), 7.31—7.38 (1H, m), 7.50—7.58 (1H, m), 7.98 (1H, d,

$J=8.05\text{ Hz}$ ),  $8.20$  (1H, d,  $J=8.55\text{ Hz}$ ).  
 IR (ATR):  $3327$ ,  $2214$ ,  $1732$ ,  $1626$ ,  $1593$ ,  
 $1500$ ,  $1444$ ,  $1373$ ,  $1304$ ,  $1234$ ,  $1041$   $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 68]

1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#68)

2-(2-アセトキシエチル)-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#67)  $160\text{ mg}$  ( $393\text{ }\mu\text{mol}$ ) のメタノール ( $4\text{ ml}$ ) 溶液に炭酸カリウム  $81\text{ mg}$  ( $589\text{ }\mu\text{mol}$ ) の水 ( $1\text{ ml}$ ) 溶液を  $0^\circ\text{C}$  にて加え、室温にて  $14$  時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム  $50\text{ ml}$  に溶解し水  $20\text{ ml}$  で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をエタノールから再結晶して標記化合物 (#68)  $102\text{ mg}$  ( $71\%$ ) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ :  $366$  ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.12$  (6H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ),  $2.50-2.73$  (6H, m),  $2.68$  (3H, s),  $2.92-3.03$  (4H, m),  $4.13$  (2H, t,  $J=5.37\text{ Hz}$ ),  $5.79$  (1H, t,  $J=6.10\text{ Hz}$ ),  $7.08-7.14$  (1H, m),  $7.39-7.46$  (1H, m),  $7.58$  (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ),  $7.80$  (1H, d,  $J=8.06\text{ Hz}$ ).

IR (ATR):  $3257$ ,  $2216$ ,  $1626$ ,  $1597$ ,  $1496$ ,  $1466$ ,  $1448$ ,  $1371$ ,  $1309$ ,  $1236$ ,  $1200$ ,  $1053$   $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 69]

2-(2-ジメチルホスホリルエチル)-1-メトキシ-3-メチルピリド [1

1- (2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ) -2- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#69)

1- (2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ) -2- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#68) 100mg (274  $\mu\text{mol}$ )、炭酸ナトリウム 15mg (137  $\mu\text{mol}$ ) およびリン酸トリメチル 1ml の混合物を 200°C にて 5 分間加熱した。冷後、水 5ml を加え固体をろ取し、得られた固体を少量のジエチルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 (#69) 55mg (52%) を淡茶褐色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 390 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 2.94-3.02 (2H, m), 3.62 (6H, dd,  $J=10.99, 1.47\text{Hz}$ ), 4.01-4.12 (2H, m), 4.08 (3H, s), 7.37-7.43 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=7.81\text{Hz}$ ).

IR (ATR): 2202, 1658, 1604, 1593, 1537, 1477, 1273, 1036, 1012  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$  として

理論値: C, 55.53%; H, 5.18%; N, 10.79%

実測値: C, 55.65%; H, 5.15%; N, 10.89%.

[実施例 70]

1- [(3S) -ジメチルアミノピロリジン-1-イル] -3-メチル-2- (2-フェニルチオエチル) ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#70)

1- [(3S) -ジメチルアミノピロリジン-1-イル] -2- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#66) 80mg (220  $\mu\text{mol}$ )、トリ-n-ブチルホスフィン 164  $\mu\text{l}$  (660  $\mu\text{mol}$ ) およびピリジン 178  $\mu\text{l}$  (2.20mmol) の混合物にジフェニルジスルフィド 144mg (660  $\mu\text{mol}$ ) を室温にて



加え、19時間撹拌した。クロロホルム20mlで希釈し1規定水酸化ナトリウム水溶液10mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール(20:1 v/v)の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをエタノールから再結晶して標記化合物(#70)61mg(61%)を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 456 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37-1.48 (1H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.21-2.41 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.91-3.76 (7H, m), 7.23-7.60 (7H, m), 7.91-8.11 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ).

IR (ATR): 2222, 1626, 1593, 1483, 1441, 1408, 1371, 1304, 1207, 1155, 1061  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.48%; H, 6.46%; N, 15.22%; S, 6.97%

実測値: C, 70.67%; H, 6.25%; N, 15.34%; S, 7.11%.

#### [実施例71]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-ヘプタノイルオキシエチル)-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#71)

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#66)100mg(275  $\mu\text{mol}$ )およびピリジン534  $\mu\text{l}$ (6.60  $\text{mmol}$ )の混合物に無水ヘプタン酸108  $\mu\text{l}$ (413  $\mu\text{mol}$ )を室温にて加え、18時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチ

ル 20 ml に溶解し飽和重曹水 10 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (30 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (#71) 69 mg (53%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 476 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.83–0.92 (3H, m), 1.28 (6H, br s), 1.51–1.68 (2H, m), 2.15–2.50 (5H, m), 2.36 (6H, s), 2.77 (3H, s), 3.07 (3H, br s), 3.25–3.80 (3H, m), 4.21–4.33 (2H, m), 7.33–7.41 (1H, m), 7.50–7.59 (1H, m), 7.97–8.15 (1H, m), 8.00 (1H, d,  $J=8.07\text{ Hz}$ ) .

IR (ATR) : 2224, 1728, 1624, 1589, 1475, 1446, 1306, 1169  $\text{cm}^{-1}$  .

元素分析値 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値 : C, 70.71%; H, 7.84%; N, 14.72%

実測値 : C, 70.42%; H, 7.82%; N, 14.69%.

[参考例 41]

2-エトキシカルボニルメチル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド

[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-41)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 3.00 g (19.1 mmol)、アセチルこはく酸ジエチル 4.13 g (19.1 mmol) および酢酸アンモニウム 2.94 g (38.2 mmol) の混合物を 140–150°C にて 90 分間加熱した。冷後、水 100 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 50 ml を加え洗浄後結晶をろ取り、標記化合物 (I-41) 1.91 g (32%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 310 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.19 (3H, t

,  $J=7.10\text{ Hz}$ ), 2.36 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.07 (2H, dd,  $J=14.21, 7.10\text{ Hz}$ ), 7.33–7.40 (1H, m), 7.49–7.57 (2H, m), 8.55 (1H, d,  $J=8.08\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2210, 1743, 1653, 1529, 1464, 1367, 1323, 1192, 1155, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [参考例42]

1-クロロ-2-エトキシカルボニルメチル-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-42)

2-エトキシカルボニルメチル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-41) 1.90 g (6.14 mmol) を塩化ホスホリル 7 ml 中 2.5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 20 ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加えクロロホルム (50 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 (I-42) 1.91 g (95%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 328 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, t,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 2.65 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.15 (2H, dd,  $J=14.14, 7.07\text{ Hz}$ ), 7.43–7.50 (1H, m), 7.61–7.68 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.04\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2225, 1738, 1626, 1591, 1473, 1329, 1300, 1205, 1176, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [実施例72]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-エトキシカルボ  
ニルメチル-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボ  
ニトリル (#72)

1-クロロ-2-エトキシカルボニルメチル-3-メチルピリド[1, 2-a]  
]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-42) 900mg (2.75  
mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 懸濁液に (3S)-ジ  
メチルアミノピロリジン 523 $\mu$ l (4.12mmol) およびトリエチルアミ  
ン 1.15ml (8.25mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80  
℃にて16時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル 5  
0ml に溶解し飽和重曹水 20ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し  
溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。  
ジクロロメタン-メタノール (30:1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の  
標記化合物を得た。これをエタノール-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物  
(#72) 859mg (77%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 406 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 2.15-2.50 (3H, m), 2.34 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.97-3.93 (6H, m), 4.18-4.35 (2H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.91-8.17 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ).

IR (ATR): 2220, 1730, 1479, 1442, 1369, 1302, 1211, 1173, 1157, 1022  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値: C, 68.13%; H, 6.71%; N, 17.27%

実測値: C, 67.85%; H, 6.70%; N, 17.29%.

[参考例43]

3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール

ルー4-カルボニトリル (I-43)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 3.00 g (19.1 mmol)、アセト酢酸エチル 2.43 ml (19.1 mmol) および酢酸アンモニウム 2.94 g (38.2 mmol) の混合物を 140–150°C にて 50 分間加熱した。冷後、水 100 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 50 ml を加え洗浄後結晶をろ取り、標記化合物 (I-43) 3.63 g (85%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 224 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 5.95 (1H, s), 7.31–7.40 (1H, m), 7.48–7.59 (2H, m), 8.54 (1H, d,  $J=8.06$  Hz).

IR (ATR): 2206, 1662, 1566, 1522, 1454, 1396, 1369, 1325, 1279, 1252, 1211, 1113, 1078, 1012  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 44]

1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-44)

3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-43) 1.50 g (6.72 mmol) を塩化ホスホリル 5 ml 中 2 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 20 ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加えクロロホルム (50 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (I-44) 1.04 g (64%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 242 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=8.55$ ,

7.33 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.30, 7.32 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.30 Hz), 8.63 (1H, d, J=8.55 Hz).

IR (ATR): 2222, 1626, 1595, 1496, 1444, 1358, 1286, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 73]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#73)

1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-44) 200 mg (828  $\mu\text{mol}$ ) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 126  $\mu\text{l}$  (993  $\mu\text{mol}$ ) およびトリエチルアミン 346  $\mu\text{l}$  (2.48 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、140°Cにて20分間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 30 ml に溶解し飽和重曹水 15 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (20:1) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これを酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (#73) 151 mg (57%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 320 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01-2.23 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.20-3.39 (2H, m), 3.51 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8.55 Hz).

IR (ATR): 2222, 1628, 1597, 1514, 1475, 1442, 1417, 1348, 1308, 1201, 1153, 1117  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5$  として



理論値：C, 71.45%; H, 6.63%; N, 21.93%

実測値：C, 71.40%; H, 6.91%; N, 21.86%.

[参考例45]

3-メチル-1-オキソ-2-(3-フタルイミドプロピル)-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-45)

(2-ベンズイミダゾリル)アセトニトリル1.98g (12.6mmol)、2-(3-フタルイミドプロピル)アセト酢酸エチル4.00g (12.6mmol) および酢酸アンモニウム1.94g (25.2mmol) の混合物を140-150℃にて20分間加熱した。冷後、水100mlを加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル50mlを加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 (I-45) 4.43g (86%) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 411 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.74-1.85 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.58-2.65 (2H, m), 3.64 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 7.29-7.36 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.77-7.87 (4H, m), 8.52 (1H, d,  $J=8.06\text{Hz}$ ).

IR (ATR): 2208, 1697, 1668, 1606, 1543, 1468, 1398, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例46]

1-クロロ-3-メチル-2-(3-フタルイミドプロピル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-46)

3-メチル-1-オキソ-2-(3-フタルイミドプロピル)-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-45) 1.00g (2.44mmol) を塩化ホスホリル5ml中4.5時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水20mlおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液20mlを加えクロロホルム (50ml $\times$ 3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化

合物 (I-46) 962 mg (92%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 429 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.96–2.07 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 3.85–3.94 (2H, m), 7.37–7.44 (1H, m), 7.57–7.64 (1H, m), 7.72–7.79 (2H, m), 7.85–7.92 (2H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.53–8.60 (1H, m).

IR (ATR) : 2224, 1707, 1466, 1435, 1400, 1371, 1306, 1225, 1188, 1028 cm<sup>-1</sup>.

#### [実施例 74]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(3-フタルイミドプロピル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#74)

1-クロロ-3-メチル-2-(3-フタルイミドプロピル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-46) 2.33 g (5.43 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (55 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 827  $\mu$ l (6.52 mmol) およびトリエチルアミン 2.27 ml (16.3 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて17時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 100 ml に溶解し飽和重曹水 50 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (20 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (#74) 2.13 g (77%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 507 ( $M^+$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.93–2.05 (2H, m), 2.08–2.38 (2H, m), 2.25 (6H, s),

2.64–2.81 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.15–3.75 (5H, m), 3.85–3.96 (2H, m), 7.31–7.40 (1H, m), 7.49–7.58 (1H, m), 7.72–7.80 (2H, m), 7.85–7.92 (2H, m), 7.95–8.08 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.33\text{ Hz}$ ).  
 IR (ATR): 2222, 1705, 1500, 1466, 1442, 1400, 1369, 1308, 1221  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 47]

2-(3-アミノプロピル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル三塩酸塩 (I-47)

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(3-フタルイミドプロピル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#74) 2.10 g (4.15 mmol) の酢酸 (40 ml) 溶液に室温にて 6 規定塩酸水溶液 40 ml を加え、18 時間加熱還流した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を水 50 ml に溶解し、不溶物をろ去後、ろ液の溶媒を留去した。この残留物をエタノール 40 ml に溶解し、0℃にてプロピレンオキシド 971  $\mu\text{l}$  (13.9 mmol) を加え、室温にて 14 時間撹拌した。氷冷後、酢酸エチル 80 ml を加え、析出物をろ取し、標記化合物 (I-47) 1.65 g (82%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 377 ( $M^+$ ).

IR (ATR): 3380, 2222, 1628, 1595, 1477, 1444, 1373, 1298, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 75]

2-[3-(N-アセチルアミノ)プロピル]-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#75)

2-(3-アミノプロピル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボ

ニトリル三塩酸塩 (I-47) 200mg (412  $\mu$ mol) および無水酢酸 58  $\mu$ l (617  $\mu$ mol) のジクロロメタン (5ml) 懸濁液に 0°C にてトリエチルアミン 287  $\mu$ l (2.06 mol) を加え、室温にて 22 時間攪拌した。水 20ml を加えクロロホルム (50ml  $\times$  3) で抽出し、合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (10:1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンから再結晶し、標記化合物 (#75) 74mg (43%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 419 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.77-1.88 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.21 (1H, brs), 2.36 (6H, s), 2.40-2.49 (1H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.10 (1H, brs), 3.20-3.80 (6H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 7.48-7.59 (1H, m), 7.90-8.18 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.06Hz).

IR (ATR) : 2224, 1639, 1562, 1504, 1487, 1442, 1371, 1306 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O · 1.5H<sub>2</sub>O として

理論値 : C, 64.70%; H, 7.47%; N, 18.86%

実測値 : C, 64.92%; H, 7.40%; N, 19.22%.

#### [実施例 76]

2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#76)

2-(3-アミノプロピル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル三塩酸塩 (I-47) 200mg (412  $\mu$ mol) およびジ-tert

t-ブチルジカルボナート  $142 \mu\text{l}$  ( $617 \mu\text{mol}$ ) のジクロロメタン ( $4 \text{ ml}$ ) 懸濁液に  $0^\circ\text{C}$  にて トリエチルアミン  $287 \mu\text{l}$  ( $2.06 \text{ mol}$ ) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム  $50 \text{ ml}$  に溶解し飽和重曹水  $25 \text{ ml}$  で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール ( $30:1 \text{ v/v}$ ) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、標記化合物 (#76)  $119 \text{ mg}$  ( $61\%$ ) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ :  $477 \text{ (M+H)}^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.47 \text{ (9H, s)}$ ,  $1.79 \text{ (2H, br s)}$ ,  $2.18-2.30 \text{ (1H, m)}$ ,  $2.32-2.47 \text{ (1H, m)}$ ,  $2.37 \text{ (6H, s)}$ ,  $2.65-2.78 \text{ (2H, m)}$ ,  $2.69 \text{ (3H, s)}$ ,  $3.02-3.78 \text{ (7H, m)}$ ,  $7.32-7.40 \text{ (1H, m)}$ ,  $7.50-7.57 \text{ (1H, m)}$ ,  $7.98-8.16 \text{ (1H, m)}$ ,  $8.00 \text{ (1H, d, } J=8.30 \text{ Hz)}$ .

IR (ATR):  $2224$ ,  $1682$ ,  $1518$ ,  $1508$ ,  $1491$ ,  $1444$ ,  $1365$ ,  $1311$ ,  $1277$ ,  $1244$ ,  $1165$ ,  $1140 \text{ cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{27} \text{H}_{36} \text{N}_6 \text{O}_2 \cdot 1.5 \text{ H}_2 \text{O}$  として

理論値: C,  $64.39\%$ ; H,  $7.81\%$ ; N,  $16.69\%$

実測値: C,  $64.44\%$ ; H,  $7.34\%$ ; N,  $16.73\%$ .

[実施例 77]

2-(3-アミノプロピル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル三塩酸塩 (#77)

2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#76)  $75 \text{ mg}$  ( $157 \mu$

mol) のメタノール (3 ml) 溶液に 0℃にて濃塩酸 1.5 ml を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 (#77) 58 mg (76%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 377 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.94 (2H, brs), 2.43 (1H, brs), 2.68 (3H, s), 2.79 (3H, brs), 2.89 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.12–3.21 (2H, m), 3.38–4.08 (4H, m), 4.28–4.40 (1H, m), 7.49–7.58 (1H, m), 7.61–7.73 (2H, m), 7.88–8.08 (1H, m).

IR (ATR) : 3359, 2225, 1631, 1520, 1477, 1412, 1379  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [実施例 78]

5-メチルー1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル (#78)

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルー2-(3-フタルイミドプロピル) ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#74) 200 mg (395  $\mu\text{mol}$ ) のエタノール (4 ml) 懸濁液に室温にてヒドラジン-水和物 29  $\mu\text{l}$  (592  $\mu\text{mol}$ ) を加え、80 分間加熱還流した。冷後、析出物をろ取し、標記化合物 (#78) 82 mg (79%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 263 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.82–1.90 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.69–2.75 (2H, m), 3.51–3.59 (2H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.46–7.52 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 7.83–7.90 (1H, m), 8.42 (1H, d,  $J=8.33\text{ Hz}$ ).



IR (ATR) : 3437, 2202, 1624, 1591, 1550, 1522, 1454, 1408, 1336, 1304, 1265, 1244, 1201  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例48]

2-ブチル-3-オキソ-吉草酸メチル (I-48)

3-オキソ-吉草酸メチル1.30g (10.0mmol) のアセトン (25ml) 溶液に、1-ブロモブタン1.07ml (10.0mmol) および炭酸カリウム1.11gを加えた後、60℃にて2時間加熱し、さらに2時間加熱還流した。冷後、反応液をろ過しろ液の溶媒を留去した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物477mg (32%) を無色油状物として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7.20\text{Hz}$ ), 1.07 (3H, t,  $J=7.20\text{Hz}$ ), 1.23-1.36 (4H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.46-2.63 (2H, m), 3.45 (1H, t,  $J=7.45\text{Hz}$ ), 3.72 (3H, s).

[参考例49]

2-ブチル-3-オキソ-n-カプロン酸エチル (I-49)

3-オキソ-吉草酸メチルの代わりに3-オキソ-n-カプロン酸エチルを用いて、2-ブチル-3-オキソ-吉草酸メチル (参考例48) の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7.09\text{Hz}$ ), 0.91 (3H, t,  $J=7.34\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=7.09\text{Hz}$ ), 1.31-1.36 (4H, m), 1.59-1.64 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 3.41 (1H, t,  $J=7.34\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7.09\text{Hz}$ ).

[参考例50]

2-ブチル-3-オキソ-n-ヘプタン酸エチル (I-50)

3-オキソ-吉草酸メチルの代わりに3-オキソ-n-ヘプタン酸エチルを用いて、2-ブチル-3-オキソ-吉草酸メチル (参考例48) の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7.24\text{Hz}$ ), 0.90 (3H, t,  $J=7.34\text{Hz}$ ), 1.24-1.36 (6H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.09\text{Hz}$ ), 1.53-1.60 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.43-2.57 (2H, m), 3.41 (1H, t,  $J=7.34\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7.09\text{Hz}$ ).

[参考例51]

2-ブチル-4-メトキシ-3-オキソ-酪酸メチル (I-51)

3-オキソ-吉草酸メチルの代わりに4-メトキシ-3-オキソ-酪酸メチルを用いて、2-ブチル-3-オキソ-吉草酸メチル (参考例48) の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 1.24-1.34 (4H, m), 1.85-1.87 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.58 (1H, t,  $J=7.24\text{Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 4.10 (1H, s), 4.11 (1H, s).

[参考例52]

2-ブチル-4-メチル-3-オキソ-吉草酸エチル (I-52)

3-オキソ-吉草酸メチルの代わりに4-メチル-3-オキソ-吉草酸エチルを用いて、2-ブチル-3-オキソ-吉草酸メチル (参考例48) の合成法に準じ、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7.20\text{Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 1.12 (3H, d,  $J=6.35\text{Hz}$ ), 1.21-1.34 (4H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 1.83-1.86 (2

H, m), 2.79 (1H, dq,  $J=6.84\text{ Hz}$ ,  $6.84\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, t,  $J=7.20\text{ Hz}$ ), 4.17 (2H, q,  $J=7.33\text{ Hz}$ ).

[参考例 53-56]

2-ブチル-3- $R^d$ -1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-53-I-56)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル、 $R^c$ -3- $R^d$ -3-オキソプロピオン酸エステル (I-48-I-51) および酢酸アンモニウムの混合物を  $140-150^\circ\text{C}$  にて 30 分加熱した。冷後、水 10 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 5 ml を加え洗浄後結晶をろ取り、表 4 に対応する下式の標記化合物を淡赤色結晶として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

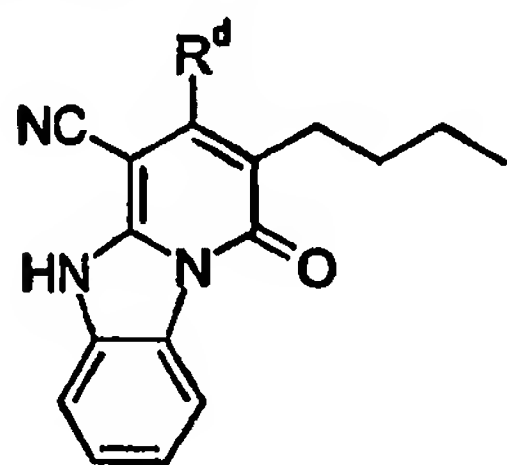


表4

実施例	$R^d$	$R^c$	MS EIMS m/s
53	エチル	メチル	294
54	n-プロピル	エチル	308
55	n-ブチル	エチル	322
56	(2-メトキシメチル)	メチル	310

[参考例 57]

2-ブチル-3-イソプロピル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a]  
] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-57)

$R^c$ -3- $R^d$ -3-オキソ-プロピオン酸エステルの代わりに (2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル、エチル-3-イソプロピル-3-オキソ-プロピオン酸エステル (I-52) を用いて 2-ブチル-3-R-1-オキソ-1H,

5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-53-I-56) の合成法に準じ、粗製の標記化合物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル (97:3 v/v) の混合溶液で溶出して標記化合物と 3-イソプロピル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの混合物 229mg を茶色結晶として得た。

EIMS  $m/z$ : 312 ( $M^+$ )

[参考例 58-61]

1-クロロ-2-ブチル-3-R-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-58-I-61)

2-ブチル-3- $R^d$ -1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-53-I-56) を塩化ホスホリル 3ml 中 16 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物をクロロホルム 15ml に溶解し、氷水 10ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 30ml を加えて 15 分間攪拌した。有機層をクロロホルム (20ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を少量のジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、表 5 に対応する下式の標記化合物を得た。

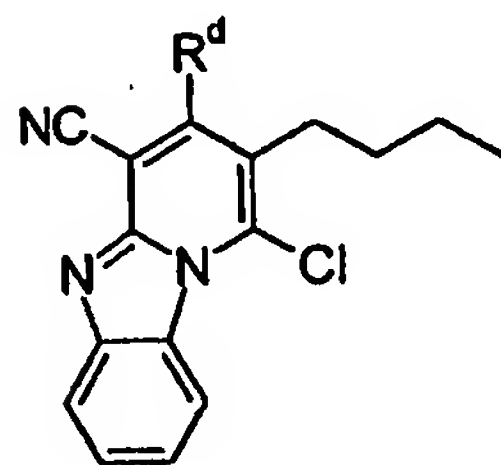


表 5

実施例	R d	MS EIMS m/s
58	エチル	312
59	n-プロピル	325
60	n-ブチル	340
61	(2-メトキシメチル)	328

## [参考例 6 2]

1-クロロ-2-ブチル-3-イソプロピル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-62)

2-ブチル-3-R-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの代わりに2-ブチル-3-イソプロピル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-57) を用いて1-クロロ-2-ブチル-3-R-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-58-I-61) の合成法に準じ、粗製の標記化合物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル (95 : 5 v/v) の混合溶液で溶出して標記化合物と1-クロロ-3-イソプロピル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリルの混合物274 mgを黄色結晶として得た。

EIMS m/z : 325 ( $M^+$ )

## [実施例 79-83]

2-ブチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジニル]-3-R-2-[  
4-[N-(メチルスルホニル) アミノ] ベンジル] ピリド [1, 2-a] ベン  
ズイミダゾール-4-カルボニトリル (#79-#83)

1-クロロ-2-ブチル-3-R<sup>d</sup>-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-58-I-62, 0.10 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液にトリエチルアミン41.8  $\mu$ l (0.30 mmol) および (3S)-ジメチルアミノピロリジン25.4  $\mu$ l (0.20 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて20



時間加熱した。冷後、反応溶液ごとプレパラティブHPLCにて分離精製して表6に対応する下式の標記化合物を得た。

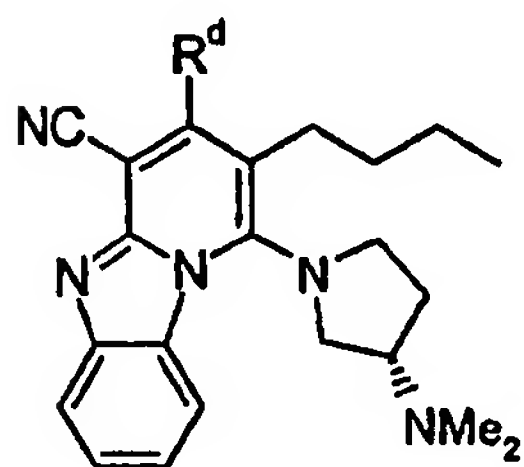


表6

実施例	Rd	MS EIMS m/s
79	エチル	389
80	n-プロピル	403
81	n-ブチル	417
82	(2-メトキシメチル)	406
83	i-プロピル	403

[参考例63]

$\alpha$ -n-デシルアセト酢酸エチル (I-63)

アセト酢酸エチル650mg (5.00mmol) のアセトン (10ml) 溶液に、1-ブロモデカン1.25ml (6.00mmol) および炭酸カリウム700mgを加えた後、60℃にて2時間加熱し、さらに2時間加熱還流した。冷後、反応液をろ過しろ液の溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル30mlに溶解し、10%炭酸カリウム水溶液10mlおよび飽和食塩水10mlにて洗浄した。有機層を分取し無水硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサナー酢酸エチル (9:1→6:1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物392mg (29%) を無色油状物として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7.10\text{Hz}$ ), 1.20-1.37 (19H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.39 (1H, t,

$J = 7.59 \text{ Hz}$ ),  $4.19$  (2H, q,  $J = 7.10 \text{ Hz}$ ).

[参考例 64]

$\alpha$ -(1-シクロヘキセン-3-イル) アセト酢酸エチル (I-64)

前述 (I-63) の合成法に準じ、アセト酢酸エチル  $1.95 \text{ g}$  ( $15.0 \text{ mmol}$ )、3-ブロモシクロヘキセン  $2.07 \text{ ml}$  ( $18.0 \text{ mmol}$ ) を炭酸カリウム ( $2.5 \text{ g}$ ) 存在下アセトン  $40 \text{ ml}$  中  $3.5$  時間加熱還流後処理、精製して標記化合物  $2.68 \text{ g}$  ( $85\%$ ) を無色油状物として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.27$  (3H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ),  $1.30-1.38$  (1H, m),  $1.53-1.65$  (1H, m),  $1.68-1.85$  (2H, m),  $1.98-2.02$  (2H, m),  $2.24$  (3H, d,  $J = 3.17 \text{ Hz}$ ),  $2.90-3.01$  (2H, m),  $3.36$  (1H, dd,  $J = 7.57$ ,  $9.77 \text{ Hz}$ ),  $4.17-4.23$  (2H, m),  $5.42-5.52$  (1H, m),  $5.74-5.82$  (1H, m).

[参考例 65]

2-n-デシル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a]

ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-65)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル  $227 \text{ mg}$  ( $1.44 \text{ mmol}$ )、 $\alpha$ -n-デシルアセト酢酸エチル (I-63)  $390 \text{ mg}$  ( $1.44 \text{ mmol}$ ) および酢酸アンモニウム  $223 \text{ mg}$  ( $2.88 \text{ mmol}$ ) の混合物を  $140-150^\circ\text{C}$  にて  $1.5$  時間加熱した。冷後、水  $10 \text{ ml}$  を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル  $5 \text{ ml}$  を加え洗浄後結晶をろ取り、標記化合物  $432 \text{ mg}$  ( $82\%$ ) を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ :  $363$  ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :  $0.87$  (3H, t,  $J = 6.86 \text{ Hz}$ ),  $1.19-1.43$  (14H, m),  $1.45-1.57$  (2H, m),  $2.47$  (3H, s),  $2.67$  (2H, t,  $J = 7.84 \text{ Hz}$ ),  $7.28-7.36$  (1H, m),  $7.45$  (

2H, d,  $J=4.16\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=8.08\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2915, 2848, 2202, 1666, 1552, 1465  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例66]

2-(1-シクロヘキセン-3-イル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-66)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 314 mg (2.00 mmol)、 $\alpha$ -(1-シクロヘキセン-3-イル) アセト酢酸エチル (I-64) 421 mg (2.00 mmol) および酢酸アンモニウム 308 mg (4.00 mmol) の混合物を 140–150°C にて 1 時間加熱した。冷後、水 10 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 5 ml を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 324 mg (53%) を無色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 303 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–2.28 (6H, m), 2.55 (3H, s), 4.10 (1H, brs), 5.67 (1H, t,  $J=10.25\text{ Hz}$ ), 5.78–5.88 (1H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=3.19\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=8.06\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2200, 1653, 1614, 1541, 1465  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例67]

2-(1-シクロヘキシル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-67)

2-(1-シクロヘキセン-3-イル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-66) 340 mg (1.12 mmol) のエタノール (80 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (水分量 50%) 500 mg を加えて 1 気圧、室温にて 1 時間接触還元した。パラジウム炭素触媒をろ去し、ろ液の溶媒を留去し、標記化合物 340

mg (99%) を無色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 305 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25–1.43 (3H, m), 1.55 (2H, brd,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 1.71 (1H, brs), 1.78–1.90 (2H, m), 2.25–2.42 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.83 (1H, brs), 7.25–7.33 (1H, m), 7.38–7.47 (2H, m), 8.74 (1H, d,  $J=8.08\text{Hz}$ ) .

IR (ATR) : 2208, 1655, 1608, 1537, 1466  $\text{cm}^{-1}$  .

[参考例68]

2-イソプロピル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-68)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.57 g (10.0mmol)、 $\alpha$ -イソプロピルアセト酢酸エチル 1.72 g (10.0mmol) および酢酸アンモニウム 1.54 g (20.0mmol) の混合物を 140–150°C にて 1 時間加熱した。冷後、水 20 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 10 ml を加え洗浄後結晶をろ取り、標記化合物 1.76 g (66%) を無色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 265 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (6H, d,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 3.23–3.32 (1H, m), 7.25–7.36 (1H, m), 7.38–7.52 (2H, m), 8.75 (1H, dd,  $J=0.73, 8.06\text{Hz}$ ) .

IR (ATR) : 2200, 1653, 1614, 1541, 1465  $\text{cm}^{-1}$  .

[参考例69]

1-クロロ-2-n-デシル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-69)

前述 (I-2) の合成法に準じ、2-n-デシル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-65) 402mg (1.11mmol) を塩化ホスホリル 7ml 中 1 時間加熱還流後処理して標記化合物 369mg (87%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 381 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (3H, t,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 1.24-1.42 (12H, m), 1.43-1.52 (2H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.82-2.90 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ).

IR (ATR) : 2918, 2852, 2223, 1624, 1591, 1469  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 70]

1-クロロ-2-(1-シクロヘキセン-3-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-70)

前述 (I-2) の合成法に準じ、2-(1-シクロヘキセン-3-イル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-66) 299mg (0.99mmol) を塩化ホスホリル 5ml 中 2 時間加熱還流後処理して標記化合物 276mg (87%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 321 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.75-1.90 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.82 (3H, brs), 4.40 (1H, brs), 7.39 (1H, t,  $J=8.57\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, t,  $J=8.33\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=7.10\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=8.33\text{Hz}$ ).

IR (ATR) : 2222, 1622, 1589  $\text{cm}^{-1}$ .

## [参考例 7 1]

1-クロロ-2-シクロヘキシル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-71)

前述 (I-2) の合成法に準じ、2-シクロヘキシル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-67) 340mg (1.11mmol) を塩化ホスホリル 10ml 中 2 時間加熱還流後処理して標記化合物 340mg (94%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 323 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.15-1.55 (3H, m), 1.68-1.89 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.28-2.42 (1H, m), 2.75-3.18 (6H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ) .

IR (ATR) : 2927, 1624, 1444  $\text{cm}^{-1}$  .

## [参考例 7 2]

1-クロロ-2-イソプロピル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-72)

前述 (I-2) の合成法に準じ、2-イソプロピル-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-68) 1.71g (6.45mmol) を塩化ホスホリル 20ml 中 2 時間加熱還流後処理して標記化合物 1.57g (86%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 283 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.50 (6H, d,  $J=7.35\text{Hz}$ ), 2.81 (3H, s), 3.50-3.80 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 8.04 (1H, dd,  $J=0.74, 8.34\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, dd,  $J=0.74, 8.57\text{Hz}$ ) .



IR (ATR) : 2224, 1624, 1589, 1444  $\text{cm}^{-1}$

[実施例 84]

2-n-デシル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#84)

1-クロロ-2-n-デシル-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-69) 346 mg (0.91 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 173  $\mu\text{l}$  (1.37 mmol) およびトリエチルアミン 253  $\mu\text{l}$  (1.82 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて20時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 50 ml に溶解し水 20 ml、飽和重曹水 20 ml および飽和食塩水 20 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (99:1→95:5 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをプレパラティブ TLC にて分離精製した後、n-ヘキサン-2-プロパノールから再結晶して標記化合物 130 mg (31%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 459 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (3H, t,  $J=6.89\text{ Hz}$ ), 1.20-1.85 (18H, m), 2.10-3.80 (7H, m), 2.35 (6H, s), 2.69 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.60-2.73 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, t,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 7.97 (1.5H, brd,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 8.10 (0.5H, brs) .

IR (ATR) : 2920, 2222, 1626, 1593, 1443  $\text{cm}^{-1}$  .

元素分析値 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5$  として

理論値：C, 75.77%; H, 8.99%; N, 15.24%

実測値：C, 75.40%; H, 9.03%; N, 14.99%.

[実施例 85]

2-(1-シクロヘキセン-3-イル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#85)

1-クロロ-2-(1-シクロヘキセン-3-イル)-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-70) 264 mg (0.82 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 156  $\mu$ l (1.23 mmol) およびトリエチルアミン 228  $\mu$ l (1.64 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて6.5時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 50 ml に溶解し水 20 ml、飽和重曹水 20 ml および飽和食塩水 20 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをメタノール-エタノールから再結晶して標記化合物 60 mg (18%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 399 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68-2.12 (6H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.35 (6H, s), 2.35-2.47 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.98-3.21 (1H, m), 3.23-4.08 (3H, m), 5.58-5.70 (1H, m), 5.92 (1H, br s), 7.30-7.38 (1H, m), 7.52 (1H, t,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=8.08, 45.1\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2222, 1626, 1593, 1483  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値：C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>として

理論値：C, 75.15%; H, 7.32%; N, 17.53%

実測値：C, 74.87%; H, 7.27%; N, 17.39%.

[実施例86]

2-シクロヘキシル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]  
-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#86)

1-クロロ-2-シクロヘキシル-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-71) 320mg (0.99mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (8ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 188μl (1.48mmol) およびトリエチルアミン 412μl (2.96mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて3時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 60ml に溶解し水 20ml、飽和重曹水 20ml および飽和食塩水 20ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをn-ヘキサネ-イソプロパノールから再結晶して標記化合物 110mg (28%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 401 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28-1.60 (3H, m), 1.70-2.13 (7H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 2.36 (6H, s), 2.36-2.50 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.94-3.78 (6H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, t, J=7.35Hz), 7.97 (1H, d, J=8.08Hz), 8.06 (1H, dd, J=7.84, 59.0Hz).

IR (ATR) : 2224, 1626, 1587, 1473, 1441 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値：C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして

理論値：C, 73.14%; H, 7.86%; N, 17.12%

実測値：C, 73.46%; H, 7.68%; N, 17.12%.

[実施例87]

2-イソプロピル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-  
3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(  
87)

1-クロロ-2-イソプロピル-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミ  
ダゾール-4-カルボニトリル(I-72) 309mg (1.09mmol) の  
N,N-ジメチルホルムアミド(8ml)懸濁液に(3S)-ジメチルアミノピ  
ロリジン207 $\mu$ l (1.63mmol) およびトリエチルアミン454 $\mu$ l (  
3.27mmol)を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて6時間加熱  
した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム60mlに溶解し水  
20ml、飽和重曹水20mlおよび飽和食塩水20mlで洗浄後、無水硫酸ナ  
トリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(97:3 v/v)の混合溶媒  
で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをn-ヘキサン-クロロホルム-ジエ  
チルエーテルから再結晶して標記化合物214mg (54%)を淡黄色結晶とし  
て得た。

MS (EI) m/z : 361 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (6H, d,  $J=7.35\text{Hz}$ ), 2.18-2.50 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.82 (3H, s), 2.98-3.80 (6H, m), 7.30-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 7.98 (1.5H, d,  $J=7.84\text{Hz}$ ), 8.08-8.15 (0.5H, m).

IR (ATR): 2224, 1626, 1591, 1485, 1442  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 72.20%; H, 7.57%; N, 19.14%

実測値：C, 72.49%; H, 7.71%; N, 19.30%.

[参考例 7 3]

3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸エチル (I-73)

マロン酸エチルカリウム (17.0 g, 0.10 mol) の酢酸エチル (100 ml) 懸濁液に氷冷下トリエチルアミン (34.7 ml, 0.25 mol) および塩化マグネシウム (14.3 g, 0.15 mol) を加えた後、40℃にて20時間攪拌した。シクロプロパンカルボン酸 (4.30 g, 50.0 mmol) テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に氷冷下オキザリルクロリド (4.36 ml, 50.0 mmol) および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた後、そのまま1時間、さらに室温にて1時間攪拌した。この酸クロリド溶液に上述のマロン酸溶液を氷冷下加え、室温にて20時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液300 mlに注ぎ、酢酸エチル (300 ml × 3) で抽出した。有機層を飽和重曹水500 ml および飽和食塩水300 mlで洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、標記化合物7.26 g (93%) を無色油状物として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94–0.99 (2H, m), 1.10–1.15 (2H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.08\text{ Hz}$ ), 2.01–2.06 (1H, m), 3.57 (2H, s), 4.21 (2H, q,  $J = 7.08\text{ Hz}$ ).

[参考例 7 4]

2-シクロプロパンカルボニルヘキサン酸エチル (I-74)

3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸エチル (I-73) 3.50 g (22.4 mmol) のアセトン (50 ml) 溶液に、1-ブロモブタン2.89 ml (26.9 mmol) および炭酸カリウム3 gを加えた後7時間加熱還流した。冷後、反応液をろ過しろ液の溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物2.56 g (54%) を無色油状物として得た (これはそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88–0.94 (5H

, m), 1.06–1.09 (2H, m), 1.23–1.36 (7H, m), 1.85–1.92 (2H, m), 2.04–2.10 (1H, m), 3.53 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, q,  $J=7.08\text{ Hz}$ ).

[参考例 75]

2-n-ブチル-3-シクロプロピル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-75)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 475 mg (3.02 mmol)、2-シクロプロパンカルボニルヘキサノ酸エチル (I-74) 642 mg (3.02 mmol) および酢酸アンモニウム 466 mg (6.04 mmol) の混合物を 140–150°C にて 3.5 時間加熱した。冷後、クロロホルム 30 ml を加えて水 10 ml で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをジエチルエーテルで洗浄後ろ取して標記化合物 62 mg (7%) を無色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 305 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92–1.02 (5H, m), 1.18–1.24 (2H, m), 1.41–1.50 (2H, m), 1.54–1.61 (2H, m), 1.99–2.05 (1H, m), 2.83–2.90 (2H, m), 7.31–7.37 (1H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 8.77 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 10.91 (1H, br s).

IR (ATR): 2218, 1662, 1610, 1541, 1466  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 76]

2-n-ブチル-1-クロロ-3-シクロプロピルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-76)

前述 (I-2) の合成法に準じ、2-n-ブチル-3-シクロプロピル-1-オ



キソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-75) 610mg (2.00mmol) を塩化ホスホリル 20ml 中 30分間加熱還流後処理して標記化合物 459mg (71%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 323 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (3H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 1.09-1.13 (2H, m), 1.32-1.38 (2H, m), 1.48-1.65 (4H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 8.04 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ )

IR (ATR) : 2231, 1618, 1587, 1462  $\text{cm}^{-1}$

#### [実施例 88]

2-n-ブチル-3-シクロプロピル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#88)

2-n-ブチル-1-クロロ-3-シクロプロピルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-76) 324mg (1.00mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (7ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 190 $\mu$ l (1.50mmol) およびトリエチルアミン 278 $\mu$ l (2.00mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて10時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 60ml に溶解し水 20ml、飽和重曹水 20ml および飽和食塩水 20ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをプレパラティブTLCにて分離精製した後、n-ヘキサノ-ジエチルエーテル-ジクロロメタンから再結晶

して標記化合物 250 mg (62%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 401 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00–1.12 (5H, m), 1.31 (2H, brd,  $J=8.55\text{ Hz}$ ), 1.50–1.70 (4H, m), 2.09–2.48 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.82–3.80 (7H, s), 7.34 (1H, brt,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 7.99 (1.5H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 8.10 (0.5H, brs).

IR (ATR) : 2224, 1622, 1589, 1479, 1441  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5$  として

理論値 : C, 74.78%; H, 7.78%; N, 17.44%

実測値 : C, 74.62%; H, 8.05%; N, 17.43%.

[実施例 89–90]

2-ベンジルオキシカルボニルメチルー1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#89) および 2-シアノメチルー1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#90)

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム 499 mg (12.5 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 懸濁液に 0°C にてアセト酢酸ベンジル 2.00 g (10.4 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、室温にて 40 分間攪拌した後、0°C にて 2-ブロモ酢酸ベンジル 3.58 g (15.6 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し 14 時間加熱還流した。冷後、水 50 ml および飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml を加え酢酸エチル (100 ml  $\times$  3) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (10 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して無色

油状物 2. 95 g を得た。

上述の無色油状物 2. 95 g、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1. 23 g (7. 83 mmol) および酢酸アンモニウム 1. 21 g (15. 7 mmol) の混合物を 140–150°C にて 3 時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去し、残留物に水 50 ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションした。次いでアセトニトリル 50 ml を加え洗浄後結晶をろ取し、茶褐色結晶 481 mg を得た。

上述の茶褐色結晶 481 mg を塩化ホスホリル 3 ml 中 2 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 30 ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 30 ml を加えクロロホルム (50 ml × 3) で抽出し、合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、黄色結晶 336 mg を得た。

上述の黄色結晶 336 mg の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 164 μl (1. 29 mmol) およびトリエチルアミン 360 μl (2. 58 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°C にて 16 時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル 50 ml に溶解し飽和重曹水 20 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (20 : 1 v/v) 溶出部より、それぞれ粗製の標記化合物 (#89) および標記化合物 (#90) を得、これをエタノールから再結晶して、標記化合物 (#89) 80 mg (1. 6%) を黄色結晶として、標記化合物 (#90) 88 mg (2. 4%) を黄色結晶として得た。

#89

MS (EI) m/z : 468 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 08–2. 39 (3H, m), 2. 27 (6H, s), 2. 54 (3H, s), 2. 85–3. 06 (1H, m), 3. 12–3. 95 (5H, m), 5. 21

(2H, brs), 7.29–7.35 (6H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 7.89–8.10 (1H, m), 8.00 (1H, d,  $J=8.06\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2224, 1732, 1487, 1444, 1375, 1306, 1213, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値: C, 71.93%; H, 6.25%; N, 14.98%

実測値: C, 72.18%; H, 6.23%; N, 14.91%.

#90

MS (EI)  $m/z$ : 359 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28–2.40 (3H, m), 2.38 (6H, s), 2.79 (3H, s), 3.02–3.10 (1H, m), 3.29–4.05 (5H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.52–7.60 (1H, m), 7.90–8.03 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=8.35\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2225, 1630, 1597, 1508, 1442, 1412, 1375, 1306  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 69.49%; H, 6.25%; N, 23.15%

実測値: C, 69.55%; H, 6.28%; N, 22.76%.

[実施例91]

[4-シアノ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-2-イル]酢酸(#91)

2-ベンジルオキシカルボニルメチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#89) 61mg (130  $\mu\text{mol}$ ) のメタノール(5ml)懸濁液に、10%パラジウム炭素(水分量50%) 6mgを加えて1気圧、室温にて17時間接触還元した。メタノール5mlを加え析出物を溶解した後、パラジウム炭素触媒をろ去し、ろ液の溶媒を留去し、粗製の標記化合物(#91)を

得た。これをエタノールから再結晶して、標記化合物（#91）23mg（47%）を黄色結晶として得た。

MS (FAB I)  $m/z$  : 378 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.04–2.18 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.27–2.37 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.97–3.90 (7H, m), 7.36–7.45 (1H, m), 7.50–7.58 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.31\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, brs) .

IR (ATR) : 2218, 1701, 1628, 1595, 1491, 1441, 1369, 1304, 1186  $\text{cm}^{-1}$  .

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 : C, 65.27%; H, 6.26%; N, 18.12%

実測値 : C, 65.22%; H, 6.32%; N, 18.10%.

[参考例77]

### 3-メトキシ-2-フェニルアクリル酸エチル (I-77)

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム415mg (10.4mmol) のテトラヒドロフラン (80ml) 懸濁液に0℃にて塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム3.88g (11.3mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した後、0℃にてフェニルグリオキシ酸エチル1.50ml (9.44mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を滴下し、室温にて16時間攪拌した。水50mlを加え酢酸エチル (100ml  $\times$  3) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (10:1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 (I-77) 1.48g (76%) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 207 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.276 (1.35H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 1.279 (1.65H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.85 (1.35H, s), 3.90 (1.65H, s),

4. 19–4. 30 (2H, m), 6. 64 (0. 55H, s), 7. 22–7. 40 (5H, m), 7. 55 (0. 45H, s).

IR (ATR) : 1697, 1626, 1250, 1188, 1119, 1053, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 78]

1-オキソ-2-フェニル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-78)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 303mg (1. 92mmol)、3-メトキシ-2-フェニルアクリル酸エチル (I-77) 397mg (1. 92mmol) および酢酸アンモニウム 296mg (3. 84mmol) の混合物を 140–150℃にて 3. 5時間加熱した。冷後、水 10ml を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル 10ml を加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物 (I-78) 105mg (19%) を茶褐色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 286 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7. 28 (1H, t,  $J=7. 35\text{Hz}$ ), 7. 34–7. 45 (3H, m), 7. 51–7. 61 (2H, m), 7. 75 (2H, d,  $J=7. 10\text{Hz}$ ), 8. 07 (1H, s), 8. 69 (1H, d,  $J=8. 33\text{Hz}$ ).

IR (ATR) : 2204, 1662, 1614, 1558, 1487, 1464, 1446, 1271, 1230, 1126  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 79]

1-クロロ-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-79)

1-オキソ-2-フェニル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-78) 97mg (340  $\mu\text{mol}$ ) を塩化ホスホリル 2ml 中 3時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 15ml および 1規定水酸化ナトリウム水溶液 15ml を加え



クロロホルム (50 ml × 3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (I-79) 76 mg (74%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 304 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.42–7.60 (6H, m), 7.63–7.70 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=8.30$ ,  $0.73$  Hz), 8.69 (1H, dd,  $J=8.79$ ,  $0.73$  Hz).

IR (ATR) : 2227, 1552, 1462, 1444, 1363, 1346, 1309, 1234, 1176, 1149, 1115  $cm^{-1}$ .

#### [実施例 92]

#### 1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#92)

1-クロロ-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-79) 70 mg (230  $\mu$ mol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 35  $\mu$ l (277  $\mu$ mol) およびトリエチルアミン 96  $\mu$ l (690  $\mu$ mol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて16時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 30 ml に溶解し飽和重曹水 15 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (30:1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (#92) 64 mg (73%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 382 ( $M^+$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.87 (1H, br s), 2.10–2.22 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.

7.0 (1H, br s), 2.92–3.45 (4H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 7.45–7.56 (3H, m), 7.57–7.62 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=0.73\text{ Hz}$ ), 8.00–8.11 (2H, m).

IR (ATR): 2229, 1500, 1471, 1431, 1392, 1365, 1338, 1296, 1159, 1155, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5$  として

理論値: C, 75.56%; H, 6.08%; N, 18.36%

実測値: C, 75.33%; H, 6.10%; N, 18.35%.

[参考例 80]

2-エチルー1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチル (I-80)

塩化ホスホリル 1.83 ml (19.6 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド 2.28 ml (29.4 mmol) の混合物に  $0^\circ\text{C}$  にて (2-ベンズイミダゾリル) 酢酸エチル 2.00 g (9.79 mmol) を加え、 $95^\circ\text{C}$  にて 50 分間加熱した。冷後、氷水 50 ml を加え、液性がアルカリ性になるまで炭酸カリウムを加えた後、クロロホルム (100 ml  $\times$  3) で抽出し、合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄後ろ取り、茶褐色結晶を得た。

次いで上述の茶褐色結晶の無水酪酸 (10 ml) 懸濁液を  $170^\circ\text{C}$  にて 70 分間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (I-80) 713 mg (26%) を橙色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 285 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.16 (3H, t,  $J=7.33\text{ Hz}$ ), 1.34 (3H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 2.45–2.60 (2H, m), 4.34 (2H, q,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 7.31–7.39 (1H, m), 7.48–7.53 (1H,

m), 7.68 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 3203, 1685, 1637, 1606, 1552, 1462, 1369, 1323, 1240, 1182, 1134, 1107, 1090  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 81]

1-クロロ-2-エチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチル (I-81)

2-エチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチル (I-80) 400mg (1.41mmol) を塩化ホスホリル 3ml 中 3 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 15ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 15ml を加えクロロホルム (50ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を少量のメタノールおよびジエチルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (I-81) 220mg (52%) を茶褐色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 303 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 1.42 (3H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 2.97 (2H, q,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 4.47-4.58 (2H, m), 7.61-7.70 (1H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.06\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, br s), 8.97 (1H, d,  $J=8.55\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 1720, 1502, 1473, 1458, 1315, 1219, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 93]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-エチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル (#93)

1-クロロ-2-エチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カル

ボン酸エチル (I-81) 98 mg (324  $\mu$ mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 49  $\mu$ l (388  $\mu$ mol) およびトリエチルアミン 135  $\mu$ l (972  $\mu$ mol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて22時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 30 ml に溶解し飽和重曹水 15 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をプレパラティブ TLC に付した。ジクロロメタン-メタノール (20:1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 (#93) および 1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-エチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチルの混合物を得た。

次いで上述の混合物のメタノール (2 ml) 溶液を室温にて4日間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (#93) 22 mg (18%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 367 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32-1.40 (3H, m), 2.10-2.48 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.72 (2H, br s), 3.08 (1H, br s), 3.21-3.78 (4H, m), 4.08 (3H, s), 7.34 (1H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 7.47-7.55 (1H, m), 8.04 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 8.10-8.29 (1H, m), 8.18 (1H, s).

[参考例 82]

3-トリ-n-ブチルスタニル-2-シクロペンテン-1-オン (I-82)

窒素雰囲気下、ヘキサブチルジチン 13.2 ml (26.2 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム (1.53 M ヘキサン溶液) 15.6 ml (23.8 mmol) を加え70分間攪拌した後、同温にて3-エトキシ-2-シクロペンテン-1-オン 3.00 g (23.8 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、1.5時間攪拌した。-78℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を加えた後、室温まで昇温

し、ジエチルエーテル 30 ml に注いだ。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。無極性の副生成物を n-ヘキサンで溶出した後、n-ヘキサノール酢酸エチル (30 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 (I-82) 6.07 g (69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (9H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 1.01–1.09 (6H, m), 1.28–1.39 (6H, m), 1.48–1.56 (6H, m), 2.28–2.33 (2H, m), 2.84 (2H, dt,  $J=7.08, 2.20\text{ Hz}$ ), 6.36–6.39 (1H, m).

IR (ATR): 2954, 2922, 2852, 1705, 1670, 1552, 1458, 1377, 1238, 1221, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

### [参考例 83]

#### 3-トリ-*n*-ブチルスタニル-2-シクロペンテン-1-オール (I-83)

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 307 mg (8.08 mmol) のジエチルエーテル (25 ml) 溶液に  $-40^\circ\text{C}$  にて 3-トリ-*n*-ブチルスタニル-2-シクロペンテン-1-オン (I-82) 2.00 g (5.39 mmol) のジエチルエーテル (25 ml) 溶液を加え 20 分間攪拌した後、 $-20^\circ\text{C}$  にて 2.5 時間攪拌した。水 307  $\mu\text{l}$ 、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 307  $\mu\text{l}$ 、水 614  $\mu\text{l}$  および無水硫酸マグネシウムを加え 30 分間攪拌した後、不溶物をセライトにてろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサノール酢酸エチル (10 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 (I-83) 1.90 g (95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81–1.00 (15H, m), 1.23–1.38 (6H, m), 1.45–1.55 (6H, m), 1.60–1.70 (1H, m), 2.16–2.27 (1

H, m), 2.33–2.43 (1H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 4.81–4.90 (1H, m), 5.89–6.00 (1H, m).

IR (ATR): 3306, 2954, 2924, 2846, 1456, 1377, 1070, 1043  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 84]

N-(3-トリ-*n*-ブチルスタニル-2-シクロペンテン-1-イル) フタルイミド (I-84)

3-トリ-*n*-ブチルスタニル-2-シクロペンテン-1-オール (I-83) 1.82 g (4.88 mmol)、フタルイミド 718 mg (4.88 mmol) およびトリフェニルホスフィン 1.34 g (5.12 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 0°C にてアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液) 2.23 ml (5.12 mmol) を加え、室温にて 43 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (20:1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 (I-84) 1.30 g (53%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80–1.02 (15H, m), 1.21–1.39 (6H, m), 1.41–1.63 (6H, m), 1.98–2.15 (1H, m), 2.20–2.33 (1H, m), 2.50–2.70 (1H, m), 2.86–2.98 (1H, m), 5.34–5.42 (1H, m), 5.60–5.72 (1H, m), 7.63–7.71 (2H, m), 7.74–7.85 (2H, m).

IR (ATR): 2954, 2924, 2852, 1770, 1709, 1458, 1389, 1354, 1329, 1105, 1072  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 85]

1-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-トリ-*n*-ブチルスタニル-2-シクロペンテン (I-85)



N-(3-トリ-*n*-ブチルスタニル-2-シクロペンテン-1-イル)フタルイミド (I-84) 1.07 g (2.13 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に室温にてヒドラジン-水和物 155  $\mu$ l (3.20 mmol) を加え、30 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、残留物をジクロロメタン 50 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 25 ml で洗浄後、水層をジクロロメタン (50 ml  $\times$  3) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (20 : 1, v/v) の混合溶媒で溶出して無色油状物を得た。

上述の無色油状物およびトリエチルアミン 240  $\mu$ l (1.73 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 0°C にて *tert*-ブチルジカルボナート 290  $\mu$ l (1.26 mmol) を加え、室温にて 22 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル 50 ml に溶解し飽和重曹水 25 ml、水 25 ml および飽和食塩水 25 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (25 : 1, v/v) の混合溶媒で溶出して、標記化合物 (I-85) 444 mg (44%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79–1.01 (15 H, m), 1.22–1.37 (6 H, m), 1.40–1.62 (7 H, m), 1.45 (9 H, s), 2.21–2.41 (2 H, m), 2.47–2.58 (1 H, m), 4.57 (1 H, br s), 4.72 (1 H, br s), 5.71–5.82 (1 H, m).

IR (ATR): 2956, 2925, 2852, 1705, 1491, 1456, 1365, 1244, 1171, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [実施例 94]

1-[3-(N-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-シクロペンテン-1-イル]-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#94)

1-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-トリ-*n*-ブチルス  
 タニル-2-シクロペンテン (I-85) 300mg (635  $\mu$ mol)、1-  
 クロロ-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-  
 -カルボニトリル (I-2) 171mg (635  $\mu$ mol)、ジクロロビス (ト  
 リフェニルホスフィン) パラジウム 22mg (32  $\mu$ mol) および 2, 6-ジ  
 -tert-ブチル-4-メチルフェノール 5 粒の 1, 4-ジオキサン (7ml  
 ) 溶液を 43 時間加熱還流した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をシクロ  
 ヘキサン 10ml に懸濁し 30 分間激しく攪拌した。析出物をろ取し、シクロヘ  
 キサンで洗浄後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-  
 メタノール (50 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た  
 。これをジエチルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 (#94) 181mg (  
 68%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 417 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14-1.26 (3H, m), 1.50 (9H, s), 1.98-2.10 (1H, m), 2.49-3.02 (8H, m), 4.75-4.96 (1H, m), 5.15 (1H, brs), 6.14-6.22 (1H, m), 7.26-7.37 (1H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 7.59 (0.6H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ), 7.85 (0.4H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 7.99-8.07 (1H, m) .

IR (ATR) : 3388, 2222, 1712, 1496, 1448, 1365, 1306, 1232, 1163, 1051  $\text{cm}^{-1}$  .

#### [実施例 95]

1-(3-アミノ-1-シクロペンテン-1-イル)-2-エチル-3-メチル  
 ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#95)

1-[3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-シクロペン  
 テン-1-イル]-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾ  
 ール-4-カルボニトリル (#94) 180mg (432  $\mu$ mol) のテトラヒ

ドロフラン (4 ml) 溶液に 0℃にて 5 規定塩酸水溶液 4 ml を加え、室温にて 2 時間撈拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml を加えた後、酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (10 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 (#95) 91 mg (67%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 317 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.13-1.28 (3H, m), 1.88-2.01 (1H, m), 2.49-3.07 (8H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 6.10-6.13 (0.4H, m), 6.16-6.20 (0.6H, m), 7.20-7.37 (1H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.63 (0.6H, d, J=8.30 Hz), 7.97-8.08 (1.4H, m) .

IR (ATR) : 2222, 1624, 1593, 1496, 1446, 1363, 1304, 1228, 1047 cm<sup>-1</sup> .

元素分析値 : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O として

理論値 : C, 73.82% ; H, 6.50% ; N, 17.22%

実測値 : C, 74.22% ; H, 6.43% ; N, 16.85% .

#### [実施例 96]

1-[(3S)-アミノピロリジン-1-イル]-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#96)

1-クロロ-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#1-2) 500 mg (1.85 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 懸濁液に (3S)-アミノピロリジン 239 mg (2.78 mmol) およびトリエチルアミン 774 μl (5.55 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて 17 時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 30 ml に溶解し飽和重曹水 20 ml で洗浄した。水層をクロロホルム (30 ml × 3) で抽出し、合わせたク

クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール（10 : 1 v/v）の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これをエタノールから再結晶して標記化合物（#96）316mg（54%）を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 320 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, t,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 1.94-2.08 (1H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 2.60-2.96 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.00-3.88 (4H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.48-7.58 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ).

IR (ATR) : 2220, 1628, 1593, 1498, 1479, 1442, 1408, 1306  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5$  として

理論値 : C, 71.45%; H, 6.63%; N, 21.93%

実測値 : C, 71.11%; H, 6.66%; N, 21.72%.

[参考例86]

2-シアノメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸エチル (I-86)

3,4-ジアミノ安息香酸エチル 2.85g (15.8mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、シアノ酢酸 1.48g (17.4mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 3.64g (19.0mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.14g (15.8mmol) を加えた後、室温にて15時間攪拌した。反応液をクロロホルム100mlで希釈し飽和重曹水30mlおよび飽和食塩水30mlにて洗浄した。有機層を分取し無水硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸20mlに溶解して3時間加熱還流した。冷後、減圧下酢

酸を留去して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール（95：5 v/v）の混合溶媒で溶出して標記化合物の酢酸塩を得た。これをクロロホルム100mlに溶解後、飽和重曹水50mlおよび飽和食塩水30mlにて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去し標記化合物2.43g（67%）を淡茶色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 230 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.41 (3H, t,  $J=7.08$ Hz), 4.19 (2H, s), 4.41 (2H, q,  $J=7.08$ Hz), 7.30–7.85 (1H, m), 8.01 (1H, dd,  $J=1.47, 8.55$ Hz), 8.15–8.55 (1H, m).

IR (ATR) : 1681, 1623, 1537, 1423, 1369, 1300 cm<sup>-1</sup>.

[参考例87]

2-n-ブチル-4-シアノ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチルと2-n-ブチル-4-シアノ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-8-カルボン酸エチルの混合物 (I-87)

2-シアノメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸エチル (I-86) 1.98g (8.64mmol)、 $\alpha$ -n-ブチルアセト酢酸エチル1.23g (6.62mmol) および酢酸アンモニウム1.02g (13.2mmol) の混合物を140–150℃にて30分間加熱した。冷後、水20mlを加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリル10mlを加え洗浄後結晶をろ取し、標記化合物2.10g (69%) を無色結晶として得た（これは分割、精製せず、次の反応に用いた）。

MS (ESI)  $m/z$  : 352 ( $M^+$ ).

[参考例88]

2-n-ブチル-1-クロロ-4-シアノ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチルと2-n-ブチル-4-シアノ-1-

クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-8-カルボン酸エチルの混合物 (I-88)

前述の2-n-ブチル-4-シアノ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチルと2-n-ブチル-4-シアノ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-8-カルボン酸エチルの混合物 (I-87) 2.08 g (5.94 mmol) を塩化ホスホリル 10 ml 中 40 分間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水 20 ml を加えクロロホルム (50 ml × 3) で抽出した。合わせたクロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を少量のエタノールとジエチルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 1.86 g (85%) を淡黄色結晶として得た (これは分割、精製せず、次の反応に用いた)。

MS (ESI) m/z : 370 (M<sup>+</sup>) .

[実施例 97-98]

2-n-ブチル-4-シアノ-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-8-カルボン酸エチル (#97) および 2-n-ブチル-4-シアノ-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチル塩酸塩 (#98)

前述の2-n-ブチル-4-シアノ-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチルと2-n-ブチル-4-シアノ-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-8-カルボン酸エチルの混合物 (I-88) 740 mg (2.00 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 懸濁液にN, N-ジエチルアミノエチルアミン 422 μl (3.00 mmol) およびトリエチルアミン 835 μl (6.00 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて15時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル 200 ml に溶解し水 50 ml、飽和重曹水 50 ml および飽和食塩水 50 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残留物にエタノールと少量のジエチルエ



ーテルを加え析出した結晶をろ取し、エタノールージエチルエーテルから再結晶し標記化合物（8－エステル体、#97）160mg（18%）を淡黄色結晶として得た。ろ液を減圧下濃縮し残留物をエタノールに溶解後、1規定塩酸1.55mlを加え室温にて20分間攪拌し、析出した結晶をろ取した。ろ液を減圧下濃縮し残留物をメタノールーエタノールから再結晶して標記化合物（7－エステル体塩酸塩、#98）232mg（24%）を黄色結晶として得た。

8－エチルエステル体（#97）

MS (EI)  $m/z$  : 449 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00–1.08 (3H, m), 1.11–1.19 (6H, m), 1.44–1.68 (7H, m), 2.67–2.90 (11H, m), 3.11–3.20 (2H, m), 4.43 (2H, q,  $J=7.10\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.82\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.82\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, s).

IR (ATR) : 2968, 1709, 1597, 1491  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値 : C, 69.46%; H, 7.85%; N, 15.58%

実測値 : C, 69.44%; H, 7.88%; N, 15.67%.

7－エチルエステル体塩酸塩（#98）

MS (EI)  $m/z$  : 449 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.96 (3H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 1.20 (6H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 1.39 (3H, t,  $J=6.48\text{Hz}$ ), 1.42–1.56 (4H, m), 2.64 (3H, s), 2.74–2.85 (2H, m), 3.05–3.16 (4H, m), 3.30–3.58 (4H, m), 4.38 (2H, q,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=6.59\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 10.48 (1H, brs).

IR (ATR) : 1712, 1631, 1601, 1498, 1465  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 : C, 63.66%; H, 7.50%; N, 14.28%

実測値 : C, 63.70%; H, 7.53%; N, 14.34%.

[実施例 99]

2-n-ブチル-4-シアノ-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (#99)

2-n-ブチル-4-シアノ-1-(2-N', N'-ジエチルアミノエチルアミノ)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチル (#98) 179mg (0.36mmol) のエタノール (5ml) 懸濁液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 10ml を加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応液の液性を、濃塩酸ならびに1規定塩酸にて中性とした後クロロホルム (50ml  $\times$  3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し標記化合物 100mg (65%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 421 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.89 (6H, t,  $J=6.86\text{Hz}$ ), 0.96 (3H, t,  $J=6.61\text{Hz}$ ), 1.40-1.51 (4H, m), 2.45 (4H, q,  $J=6.86\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 2.67 (2H, t,  $J=5.63\text{Hz}$ ), 2.72-2.80 (2H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 5.95-6.01 (1H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.57\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=8.82\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=1.22\text{Hz}$ ).

IR (ATR) : 2960, 2217, 1627, 1592  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値：C, 66.95%; H, 7.49%; N, 16.27%

実測値：C, 66.64%; H, 7.28%; N, 16.18%.

[実施例100]

2-n-ブチル-4-シアノ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチル(#100)

前述の2-n-ブチル-4-シアノ-1-クロロ-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸エチルと2-n-ブチル-4-シアノ-1-クロロ-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-8-カルボン酸エチルの混合物(1-88) 945mg (2.56mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)懸濁液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン486 $\mu$ l (3.83mmol)およびトリエチルアミン1.07ml (7.68mmol)を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて20時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル200mlに溶解し水50ml、飽和重曹水50mlおよび飽和食塩水50mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(97:3 v/v)の混合溶媒で溶出して標記化合物2つの混合物を得た。これに少量のエタノールとジエチルエーテルを加え析出した結晶をろ取し、標記化合物(7-エステル体、#100) 110mg (10%)を淡黄色結晶として得た。

7-エチルエステル体(#100)

MS (EI) m/z : 447 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00-1.09 (3H, m), 1.44 (3H, t, J=7.10Hz), 1.56-1.67 (4H, m), 1.70 (2H, brs), 2.10-2.29 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.36-2.48 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.98-3.80 (5H, m), 4.43 (2H, q, J=7.10Hz), 7.98-8.26 (2H, m), 8.67 (1H, s).

IR (ATR) : 2954, 1714, 1294, 1214  $\text{cm}^{-1}$

元素分析値 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値 : C, 69.77%; H, 7.43%; N, 15.65%

実測値 : C, 69.47%; H, 7.36%; N, 15.64%.

[参考例89]

5, 6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-アセトニトリル (I-89)

〕

前述 (I-86) の合成法に準じ、4, 5-ジクロロ-1, 2-フェニレンジアミン 2.65 g (15.0 mmol)、シアノ酢酸 1.40 g (16.5 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 3.45 g (18.0 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.03 g (15.0 mmol) から標記化合物 1.02 g (30%) を淡赤色無定形状物質として得た (これは結晶化せずそのまま次の反応に用いた)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.08 (2H, s),  
7.05-7.80 (2H, m).

[参考例90]

5, 6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-アセトニトリル (I-90)

〕

前述 (I-86) の合成法に準じ、4, 5-ジメチル-1, 2-フェニレンジアミン 3.52 g (25.9 mmol)、シアノ酢酸 2.42 g (28.5 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 5.95 g (31.0 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.49 g (25.9 mmol) から標記化合物 1.20 g (25%) を淡橙色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 185 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.29 (3H, s),  
2.30 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.24 (1H, s),  
7.35 (1H, s), 12.31 (1H, br s).

IR (ATR) : 2271, 1537, 1452, 1306  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 91]

2-n-ブチル-7, 8-ジクロロ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-91)

前述 (I-87) の合成法に準じ、5, 6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-アセトニトリル (I-89) 1.02 g (4.52 mmol)、 $\alpha$ -n-ブチルアセト酢酸エチル 1.26 g (6.78 mmol) および酢酸アンモニウム 697 mg (9.04 mmol) から標記化合物 966 mg (61%) を淡赤褐色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 348 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94-1.00 (3H, m), 1.38-1.57 (4H, m), 2.45-2.51 (3H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J=6.61 \text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, d,  $J=6.37 \text{ Hz}$ ).

IR (ATR) : 2216, 1662, 1616, 1547, 1464  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 92]

2-n-ブチル-3, 7, 8-トリメチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-92)

前述 (I-87) の合成法に準じ、5, 6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-アセトニトリル (I-90) 800 mg (4.32 mmol)、 $\alpha$ -n-ブチルアセト酢酸エチル 828 mg (4.45 mmol) および酢酸アンモニウム 666 mg (8.64 mmol) から標記化合物 1.01 g (76%) を無色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 307 ( $M^+$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.92 (3H, t,  $J=6.59 \text{ Hz}$ ), 1.30-1.50 (4H, m), 2.33-2.40 (9H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 7.25 (1H, s), 8.37 (1H, s), 13.13 (1H, s).

IR (ATR) : 2206, 1658, 1610, 1540, 1475  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例93]

2-n-ブチル-1, 7, 8-トリクロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-93)

前述 (I-88) の合成法に準じ、2-n-ブチル-7, 8-ジクロロ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-91) 914mg (2.62mmol) を塩化ホスホリル8ml中3時間加熱還流後処理して標記化合物946mg (98%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 366 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (3H, t,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 1.48-1.58 (4H, m), 2.76 (3H, s), 2.88-2.92 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, s).

IR (ATR) : 2227, 1626, 1589, 1471, 1437  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例94]

2-n-ブチル-1-クロロ-3, 7, 8-トリメチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-94)

前述 (I-88) の合成法に準じ、2-n-ブチル-3, 7, 8-トリメチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-92) 960mg (3.12mmol) を塩化ホスホリル10ml中30分間加熱還流後処理して標記化合物1.00g (定量的) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 325 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (3H, t,  $J=7.01\text{Hz}$ ), 1.50-1.71 (4H, m), 2.37, 2.48, 2.89 (each 3H, s), 2.95-3.08 (2H,



m), 7.78, 8.48 (each 1H, s).

IR (ATR): 1623, 1504, 1473, 1292  $\text{cm}^{-1}$

[実施例101]

2-n-ブチル-7,8-ジクロロ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#101)

2-n-ブチル-1,7,8-トリクロロ-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-93) 300mg (0.82mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 156  $\mu\text{l}$  (1.23mmol) およびトリエチルアミン 341  $\mu\text{l}$  (2.45mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて2.5時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチル 50ml に溶解し水 10ml、飽和重曹水 20ml および飽和食塩水 20ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を 350mg (96%) 黄色結晶として得た。これをエタノール-クロロホルムから再結晶して標記化合物 135mg (38%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z: 444 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, t,  $J=6.59\text{Hz}$ ), 1.50-1.72 (6H, m), 2.38 (6H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.00-3.12 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.76 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.09, 8.69 (each 0.5H, brs).

IR (ATR): 2224, 1628, 1589, 1481, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

理論値：C, 60.93%; H, 6.22%; N, 15.45%

実測値：C, 61.01%; H, 6.17%; N, 15.41%.

[実施例102]

2-n-ブチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3,7,8-トリメチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#102)

2-n-ブチル-1-クロロ-3,7,8-トリメチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-94) 399mg (1.22mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 233 $\mu$ l (1.83mmol) およびトリエチルアミン 339 $\mu$ l (2.44mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて15時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルム 80ml に溶解し水 20ml、飽和重曹水 30ml および飽和食塩水 30ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これを2-プロパノール-ジエチルエーテルにて結晶化後ろ取して標記化合物 120mg (24%) を黄色結晶として得た。

FABMS  $m/z$ : 403 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (3H, brs), 1.48-1.70 (4H, m), 1.76 (2H, brs), 2.36 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.60-2.73 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.98-3.82 (5H, m), 7.73 (1H, s), 7.75, 7.95 (each 0.5H, brs).

IR (ATR): 2222, 1597, 1481, 1454  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5$  として

理論値: C, 74.40%; H, 8.24%; N, 17.35%

実測値：C, 74.07%; H, 8.23%; N, 17.44%.

[参考例 95]

[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]メチルアミノ酢酸エチル (I-95)

グリオキシ酸エチル (ポリマーフォーム、40-50%トルエン溶液) 1.18 ml (5.20 mmol) の1,2-ジクロロエタン (52 ml) 溶液に、[(3S)-1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジン] 1.00 ml (5.20 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.65 g (7.80 mmol) を室温にて加え、酢酸 5.20 ml を0℃にて加えた後、室温にて27.5時間撹拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (10:1 v/v) 溶出部より標記化合物 1.06 g (74%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 277 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.72-1.82 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.44-2.81 (4H, m), 3.20-3.33 (3H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.29-7.37 (5H, m).

IR (ATR): 1732, 1452, 1250, 1182, 1126, 1028 cm<sup>-1</sup>.

[参考例 96]

[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチルアミノ酢酸エチル二塩酸塩 (I-96)

[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]メチルアミノ酢酸エチル (I-95) 800 mg (2.89 mmol) のエタノール (23 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素触媒 80 mg 及び 1 mol/1 塩酸 (エタノール性) 5.79 ml (5.79 mmol) を加えた後、水素雰囲気下、23時間撹拌した。

触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をベンゼンと共沸させて、標記化合物 738 mg (99%) をアモルファスとして得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 186 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.12–1.19 (3H, m), 2.11–2.24 (1H, m), 2.45–2.57 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.25–3.36 (1H, m), 3.44–3.57 (2H, m), 3.76 (1H, dd,  $J=13.2, 8.5\text{ Hz}$ ), 4.07–4.30 (5H, m).

IR (ATR) : 1739, 1444, 1404, 1377, 1284, 1225, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [実施例 103]

[(3S)–1–[4–シアノ–3–メチル–2–フェニルピリド[1, 2–a]ベンズイミダゾール–1–イル]ピロリジン–3–イル]メチルアミノ酢酸エチル (#103)

[(3S)–ピロリジン–3–イル]メチルアミノ酢酸エチル二塩酸塩 (I–96) 714 mg (2.75 mmol) のN, N–ジメチルホルムアルデヒド (15 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 2.16 ml (15.5 mmol) 及び1–クロロ–3–メチル–2–フェニルピリド[1, 2–a]ベンズイミダゾール–4–カルボニトリル (I–8) 492 mg (1.55 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて4.5時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン–メタノール (50 : 1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、エタノールから再結晶して標記化合物 519 mg (72%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 468 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21–1.30 (3H, m), 1.90–2.02 (1H, m), 2.23–2.37 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.63–3.67 (5H, m).

m), 3.17 (2H, br s), 4.11–4.20 (2H, m),  
, 7.20–7.38 (3H, m), 7.48–7.60 (4H, m),  
, 7.87–8.20 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.3 Hz).

IR (ATR): 2222, 1749, 1630, 1591, 1473,  
1442, 1427, 1298, 1192, 1128 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として

理論値: C, 71.93%; H, 6.25%; N, 14.98%

実測値: C, 71.70%; H, 6.22%; N, 14.94%

[実施例 104]

[(3S)–1–[4–シアノ–3–メチル–2–フェニルピリド [1, 2–a]  
ベンズイミダゾール–1–イル] ピロリジン–3–イル] メチルアミノ酢酸 (  
#104)

[(3S)–1–[4–シアノ–3–メチル–2–フェニルピリド [1, 2–a] ベンズイミダゾール–1–イル] ピロリジン–3–イル] メチルアミノ酢酸エチル (#103) 100mg (214 μmol) のテトラヒドロフラン–エタノール (4ml) (1:1 v/v) 混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 257 μl (257 μmol) を0℃にて加え、室温にて20時間攪拌した。水 (2ml) 及び1規定塩酸水溶液 (1ml) を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (700 μl) を加え、クロロホルム–メタノール (20:1 v/v) 混合溶媒で抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をジエチルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物 34mg (36%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI) m/z: 440 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H–NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.76–2.37 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.82–3.78 (7H, m), 7.36–7.52 (3H, m), 7.57–7.68 (4H

, m), 7.84–8.20 (2H, m).

IR (ATR): 2222, 1624, 1589, 1469, 1441, 1375, 1298  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 97]

(3S)–1–ベンジル–3–[[2–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン (I–97)

前述 (I–95) の合成法に準じ、tert–ブチル–N–(2–オキソエチル)カルバメート 1.00 ml (6.28 mmol)、(3S)–1–ベンジル–3–メチルアミノピロリジン 1.21 ml (5.20 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.00 g (9.42 mmol) 及び酢酸 6.30 ml の 1, 2–ジクロロエタン (63 ml) 溶液を、室温にて 24 時間撹拌した後処理し、標記化合物 1.36 g (65%) を黄色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 334 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.72–1.84 (1H, m), 1.98–2.08 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.47–2.72 (5H, m), 2.76–2.84 (1H, m), 3.18–3.30 (3H, m), 3.61–3.71 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 7.22–7.37 (5H, m).

IR (ATR): 1705, 1495, 1454, 1363, 1248, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 98]

(3S)–3–[[2–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン二塩酸塩 (I–98)

前述 (I–96) の合成法に準じ、(3S)–1–ベンジル–3–[[2–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン (I–97) 400 mg (1.20 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素触媒 40 mg 及び 1 mol/l 塩酸 (エタノール性) 2.4



0 ml (2.40 mmol) を加え、水素雰囲気下、67時間攪拌した後処理し、標記化合物 345 mg (91%) を茶色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 244 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.07–2.11 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.19–3.58 (7H, m), 3.73–3.82 (1H, m), 4.11–4.21 (1H, m).

IR (ATR): 1691, 1516, 1367, 1277, 1250, 1167 cm<sup>-1</sup>.

[参考例 99]

1-[(3S)-3-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-99)

前述 (#103) の合成法に準じ、(3S)-3-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン二塩酸塩 (I-98) 336 mg (1.06 mmol)、トリエチルアミン 617  $\mu$ l (4.43 mmol) 及び 1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8) 281 mg (885  $\mu$ mol) の N,N-ジメチルホルムアルデヒド (9 ml) 溶液を、80°C にて 6 時間加熱した後処理し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物 191 mg (41%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 525 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.80–2.14 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.20–2.48 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.66–3.60 (7H, m), 4.81 (1H, br s), 7.19–7.40 (3H, m), 7.42–7.60 (4H, m), 7.81–8.20 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz).

IR (ATR): 2222, 1709, 1626, 1589, 146

9, 1442, 1365, 1298, 1248, 1167  $\text{cm}^{-1}$

[実施例 105]

1-[(3S)-3-[(2-アセチルアミノエチル)メチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#105)

1-[(3S)-3-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-99) 188 mg (358  $\mu\text{mol}$ ) のメタノール (8 ml) 溶液に、0℃にて濃塩酸 4 ml を加えた後、室温にて 27.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をベンゼンと共沸させた。

上述の残留物のジクロロメタン (4 ml) 溶液に無水酢酸 51  $\mu\text{l}$  (537  $\mu\text{mol}$ ) を加えた後、0℃にてトリエチルアミン 249  $\mu\text{l}$  (1.79 mmol) を加え、室温にて 5 日間攪拌した。水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (30:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、エタノール-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物 85 mg (51%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 467 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-2.18 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.26-2.44 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.68-3.65 (7H, m), 5.78 (1H, br s), 7.21-7.40 (3H, m), 7.48-7.60 (4H, m), 7.85-8.21 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2220, 1643, 1628, 1473, 1442, 1298, 1132  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値：C, 70.71%; H, 6.57%; N, 17.67%

実測値：C, 70.78%; H, 6.52%; N, 17.65%

[参考例100]

(3S) - 1-ベンジル-3-[[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン (I-100)

前述 (I-95) の合成法に準じ、(tert-ブチルジメチルシロキシ) アセトアルデヒド 1.00 g (5.74 mmol)、(3S) - 1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジン 1.10 ml (5.74 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 541 mg (2.55 mmol) 及び酢酸 5.70 ml の 1, 2-ジクロロエタン (57 ml) 溶液を、室温にて 26 時間撹拌した後処理し、標記化合物 482 mg (24%) を茶色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 349 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.05 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.78-1.89 (1H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-2.88 (6H, m), 3.28-3.37 (1H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 3.75 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 7.23-7.36 (5H, m).

IR (ATR): 1462, 1379, 1362, 1252, 1103, 1057 cm<sup>-1</sup>.

[参考例101]

(3S) - 3-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]ピロリジン二塩酸塩 (I-101)

前述 (I-96) の合成法に準じ、(3S) - 1-ベンジル-3-[[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]メチルアミノ]ピロリジン (I-100) 482 mg (1.38 mmol) のエタノール (11 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素触媒 50 mg 及び 1 mol/l 塩酸 (エタノール性) 2.76 ml (2.76 mmol) を加え、水素雰囲気下、23 時間撹拌した後処理

し、標記化合物 218 mg (73%) を茶色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 235 ( $M+2$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  : 2.11–2.23 (1H, m), 2.49–2.60 (1H, m), 2.87 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.20–3.37 (3H, m), 3.43–3.59 (2H, m), 3.75–3.85 (3H, m), 4.14–4.27 (1H, m).

[実施例 106]

1-[(3S)-3-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#106)

前述 (#103) の合成法に準じ、(3S)-3-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]ピロリジン二塩酸塩 (I-101) 211 mg (972  $\mu$ mol)、トリエチルアミン 677  $\mu$ l (4.86 mmol) 及び 1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8) 309 mg (972  $\mu$ mol) の N, N-ジメチルホルムアルデヒド (10 ml) 溶液を、80°C にて 13 時間加熱した後処理し、エタノールから再結晶して、標記化合物 196 mg (47%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 426 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.85–2.17 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.23–2.53 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.70–3.64 (7H, m), 7.20–7.39 (3H, m), 7.48–7.60 (4H, m), 7.87–8.12 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR) : 2222, 1628, 1591, 1442, 1427, 1371, 1298, 1130, 1090, 1045 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O·0.25H<sub>2</sub>O として

理論値 : C, 72.62%; H, 6.45%; N, 16.33%

実測値 : C, 72.44%; H, 6.45%; N, 16.33%

## [参考例102]

1-[(3S)-アミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-102)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8) 300mg (944  $\mu$ mol) のN, N-ジメチルホルムアルデヒド (10ml) 懸濁液にトリエチルアミン395  $\mu$ l (2.83mmol) 及び (3S)-アミノピロリジン99  $\mu$ l (1.13mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて16時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (20:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、ジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物146mg (42%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI) m/z : 368 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.80-2.35 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.72-3.80 (5H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, t, J=7.3Hz), 7.47-7.59 (4H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.3Hz).

IR (ATR) : 2222, 1624, 1589, 1466, 1441, 1408, 1373, 1300 cm<sup>-1</sup>.

## [実施例107]

1-[(3S)-3-ベンジルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#107)

1-[(3S)-アミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-102) 130mg (354  $\mu$ mol) の1, 2-ジクロロエタン (4ml) 溶液に、

ベンズアルデヒド  $43 \mu\text{l}$  ( $425 \mu\text{mol}$ ) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム  $113 \text{mg}$  ( $531 \mu\text{mol}$ ) を室温にて加え、酢酸  $400 \mu\text{l}$  を  $0^\circ\text{C}$  にて加えた後、室温にて 24 時間撹拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール ( $40:1 \text{ v/v}$ ) 溶出部より粗製の標記化合物を得、エタノールから再結晶して標記化合物  $99 \text{mg}$  ( $61\%$ ) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ :  $458 (M+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.72-1.90$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $2.31$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $2.67-2.92$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $3.07-3.80$  ( $7\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $7.20-7.39$  ( $8\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $7.43-7.58$  ( $4\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $7.99-8.09$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $8.01$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J=8.3 \text{ Hz}$ ).

IR (ATR):  $2222$ ,  $1624$ ,  $1587$ ,  $1493$ ,  $1469$ ,  $1441$ ,  $1300 \text{ cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5$  として

理論値: C,  $78.75\%$ ; H,  $5.95\%$ ; N,  $15.31\%$

実測値: C,  $78.42\%$ ; H,  $5.90\%$ ; N,  $15.13\%$

#### [参考例 103]

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-シクロペンテン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-103)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8)  $1.35 \text{g}$  ( $4.25 \text{mmol}$ )、1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-トリ-*n*-ブチルスタニル-2-シクロペンテン (I-85)  $2.01 \text{g}$  ( $4.25 \text{mmol}$ )、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム  $149 \text{mg}$  ( $213 \mu\text{mol}$ ) 及び



2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール10粒の1, 4-ジオキサン(45ml)溶液を18.5時間加熱還流した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をシクロヘキサンに懸濁し1時間激しく攪拌した。析出物をろ取しシクロヘキサンで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール(50:1 v/v)溶出部より粗製の標記化合物を得た。これをジエチルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物1.52g(77%)を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 465 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.49 (9H, m), 1.65-1.85 (1H, m), 2.13-2.49 (5H, m), 2.71-2.90 (1H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 4.67-4.87 (1H, m), 5.70-5.82 (1H, m), 7.04-7.59 (7.71H, m), 7.80-7.87 (0.29H, m), 8.04 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR): 2222, 1707, 1485, 1446, 1365, 1302, 1236, 1165 cm<sup>-1</sup>.

[参考例104]

1-(3-アミノ-1-シクロペンテン-1-イル)-3-メチル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(I-104)

1-[3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-シクロペンテン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(I-103) 1.61g (3.47mmol) のテトラヒドロフラン(35ml)溶液に、5規定塩酸水溶液35mlを0℃にて加え、室温にて14時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物1.15g(91%)を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 365 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–1.77 (1H, m), 2.13–2.52 (5H, m), 2.71–2.91 (1H, m), 3.77–3.84 (0.29H, m), 4.03–4.10 (0.71H, m), 5.72–5.76 (0.29H, m), 5.79–5.84 (0.71H, m), 7.07–7.65 (7.71H, m), 7.96 (0.29H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2222, 1620, 1587, 1483, 1444, 1300, 1236  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例108]

1-(3-ジエチルアミノ-1-シクロペンテン-1-イル)-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#108)

1-(3-アミノ-1-シクロペンテン-1-イル)-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-104) 800mg (2.20mmol) のメタノール (22ml) 懸濁液に、37%ホルムアルデヒド液 1.78 ml (22.0mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 415mg (6.60mmol) 及びメタノール (2ml) を室温にて加え、酢酸 2ml を  $0^\circ\text{C}$  にて加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (30:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、ジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物 639mg (74%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 393 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78–2.40 (12H, m), 2.78–2.92 (1H, m), 3.29–3.38 (0.28H, m), 4.11–4.19 (0.72H, m), 5.83–5.88 (0.28H, m), 5.91–5.96 (0.72H, m), 7.08–7.

6.3 (7.72H, m), 7.94–7.99 (0.28H, m), 8.03–8.08 (1H, m).

IR (ATR): 2224, 1620, 1589, 1481, 1444, 1302, 1234, 1072  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 78.66%; H, 6.22%; N, 14.11%

実測値: C, 78.91%; H, 6.11%; N, 14.19%

### [参考例105]

(2S)–2–ベンジルオキシカルボニルアミノ–4–(4–シアノ–2–エチルー3–メチルピリド[1, 2–a]ベンズイミダゾール–1–イルアミノ)ブタン酸 (I–105)

1–クロロ–2–エチルー3–メチルピリド[1, 2–a]ベンズイミダゾール–4–カルボニトリル (I–2) 3.30 g (12.2 mmol) のN, N–ジメチルホルムアルデヒド (120 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 3.40 ml (24.4 mmol) 及び (2S)–2–ベンジルオキシカルボニルアミノ–4–アミノブタン酸 3.70 g (14.7 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて22時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して水を加えた後、クロロホルムで抽出し、合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン–メタノール (5:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、ジエチルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物 1.91 g (32%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 486 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ –NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.03–1.19 (3H, m), 1.87–1.99 (1H, m), 2.05–2.19 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.72–2.87 (2H, m), 3.12–3.41 (2H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 4.85–5.05 (3H, m), 7.20–7.42 (6H, m), 7.46–

7.52 (1H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.3$  Hz),  
8.10–8.20 (1H, m).

IR (ATR): 2218, 1701, 1626, 1593, 1529,  
1495, 1444, 1311, 1275, 1248, 1228,  
1051  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例106]

1-[(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-2-エチル-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-106)

ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム  
1.80 g (4.08 mmol) のジクロロメタン (150 ml) 溶液に、窒素  
雰囲気下、トリエチルアミン 1.55 ml (11.1 mmol) を加えた後、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(4-シアノ-2-エチル-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-1-イルアミノ)ブタン酸 (I-105) のジクロロメタン-N,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) (2:1 v/v) 混合溶液を室温にて25分かけて滴下し、24時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、クロロホルムに溶解し、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、ジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物 767 mg (44%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 468 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.3$  Hz),  
2.51–2.82 (6H, m), 2.99–3.10 (1H, m),  
3.60–3.76 (1H, m), 3.91–4.00 (0.29H, m),  
4.05–4.15 (0.71H, m), 4.52–4.67 (1H, m),  
5.10–5.25 (2H, m), 5.60 (1H, br s),  
7.29–7.48 (6.71H, m), 7.50–7.59 (1H, m),  
7.78–7.88 (0.29H, m), 7.97–8

. 07 (1H, m).

IR (ATR) : 2225, 1712, 1498, 1446, 1415, 1308, 1279, 1246, 1223, 1182, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例109]

1-[(3S)-3-アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-2-エチル-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル  
(#109)

1-[(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-2-エチル-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-106) 690mg (1.48mmol) 及び10%パラジウム炭素触媒70mgのメタノール (15ml) 溶液を、水素雰囲気下、25.5時間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、ジクロロメタン-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得た。エタノールから再結晶して、標記化合物227mg (46%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 334 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21-1.31 (3H, m), 2.20-2.43 (1H, m), 2.55-2.78 (5H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.95-4.14 (2H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.49 (0.5H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.52-7.59 (1H, m), 7.86 (0.5H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.3, 0.5\text{ Hz}$ ).

IR (ATR) : 2227, 1709, 1631, 1502, 1448, 1419, 1308, 1281, 1227  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ として

理論値 : C, 68.45%; H, 5.74%; N, 21.01%

実測値 : C, 68.15%; H, 5.72%; N, 20.73%

## [実施例 110]

1- [2- (ジエチルアミノ) エチルチオ] -2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#110)

1-クロロ-2-エチル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-2) 150 mg (556  $\mu\text{mol}$ ) のベンゼン (5 ml) 懸濁液に 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 249  $\mu\text{l}$  (1.67 mmol) 及び 2-ジエチルアミノエタンチオール塩酸塩 113 mg (667  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、室温にて 2.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (5:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、酢酸エチルから再結晶して、標記化合物 111 mg (55%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 367 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.96 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.25 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.48 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.70-2.79 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.95-3.02 (2H, m), 3.14 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.36-7.42 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 8.03 (1H, dd,  $J=8.1, 0.5\text{ Hz}$ ), 8.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

IR (ATR) : 2224, 1618, 1577, 1464, 1446, 1429, 1373, 1331, 1292, 1194, 1063  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 : C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S として

理論値 : C, 67.98%; H, 7.20%; N, 15.10%; S, 8.64%



実測値：C, 68.40%; H, 6.87%; N, 15.21%; S, 8.48%.

[参考例107]

3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-107)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 3.00 g (19.1 mmol)、アセト酢酸エチル 2.43 ml (19.1 mmol) 及び酢酸アンモニウム 2.94 g (38.2 mmol) の混合物を、140-150℃にて50分間加熱した。冷後、水及びアセトニトリルを加え固形物を粉砕し、ろ取した。得られた結晶を水及びアセトニトリルで洗浄して、標記化合物 3.63 g (85%) を淡茶褐色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 224 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 5.95 (1H, s), 7.31-7.40 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 8.54 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz).

IR (ATR): 2206, 1662, 1566, 1522, 1454, 1396, 1369, 1325, 1279, 1252, 1211, 1113, 1078, 1012 cm<sup>-1</sup>.

[参考例108]

1-クロロ-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-108)

3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-107) 1.50 g (6.72 mmol) を塩化ホスホリル 5 ml 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水及び1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 1.04 g (64%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 242 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 7.33 (1H, s), 7.45 (1H, dd,  $J=8.5$ , 7.3 Hz), 7.62 (1H, dd,  $J=8.3$ , 7.3 Hz), 7.93 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

IR (ATR): 2222, 1626, 1595, 1496, 1444, 1358, 1286, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 111]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#111)

1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (T-11) 200 mg (828  $\mu\text{mol}$ ) のN, N-ジメチルホルムアルデヒド (8 ml) 懸濁液にトリエチルアミン346  $\mu\text{l}$  (2.48 mmol) 及び (3S)-ジメチルアミノピロリジン126  $\mu\text{l}$  (993  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、140℃にて20分間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (20:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、酢酸エチルから再結晶して標記化合物69 mg (26%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 320 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01-2.13 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.65 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.20-3.39 (2H, m), 3.51 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.98 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

IR (ATR): 2222, 1628, 1597, 1514, 1475, 1442, 1417, 1348, 1308, 1201, 1153, 1117  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値：C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>として

理論値：C, 71.45%； H, 6.63%； N, 21.93%

実測値：C, 71.40%； H, 6.91%； N, 21.86%

[参考例109]

2-(2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド

[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-109)

水素化ナトリウム691mg (17.3mmol) の1, 4-ジオキサン (100ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下、アセト酢酸エチル2.00ml (15.7mmol) の1, 4-ジオキサン (30ml) 溶液を室温にて加え、5分間撹拌した後、1, 2-ブチレンオキシド2.71ml (31.4mmol) の1, 4-ジオキサン (30ml) 溶液を室温にて加え、20時間加熱還流した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水及び1規定塩酸水溶液にて洗浄後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1 v/v) 溶出部より無色油状物を得た。

上記油状物、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル312mg (1.98mmol) 及び酢酸アンモニウム305mg (3.96mmol) の混合物を、140-150℃にて20分間加熱した。冷後、水及びアセトニトリルを加え固形物を粉砕し、ろ取した。得られた結晶を水及びアセトニトリルで洗浄して、標記化合物459mg (10%) を茶褐色結晶として得た。

MS (ESI) m/z : 295 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.55 (1H, dd, J=13.4, 12.1 Hz), 2.73 (1H, dd, J=13.4, 5.1 Hz), 3.58 (1H, brs), 4.38 (1H, brs), 7.30-7.39 (1H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 8.53-8.63 (1H, d, J=

8. 1 Hz) .

IR (ATR) : 3363, 2204, 1643, 1589, 1537, 1468, 1288, 1252  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例110]

2-(2-アセトキシブチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド  
[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-110)

2-(2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-109) 447 mg (1.51 mmol) の無水酢酸 214  $\mu\text{l}$  (2.27 mmol) 懸濁液に、ピリジン 1.47 ml (18.1 mmol) 及びジメチルアミノピリジン 2 mg (15  $\mu\text{mol}$ ) を 0°C にて加え、室温にて 4.5 時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をアセトニトリルで洗浄後ろ取し、標記化合物 417 mg (82%) を淡茶褐色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 338 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.80-0.95 (3H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.70-2.79 (1H, m), 2.86-2.98 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.30-7.41 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 8.58 (1H, d,  $J=8.1$  Hz) .

IR (ATR) : 2206, 1730, 1660, 1603, 1550, 1466, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例111]

2-(2-アセトキシブチル)-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-111)

前述 (I-108) の合成法に準じ、2-(2-アセトキシブチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-110) 415 mg (1.23 mmol) を、塩化ホス

ホリル 3 ml 中にて 2.5 時間加熱還流後処理し、標記化合物 417 mg (95%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 356 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.90–0.97 (3H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.12–3.19 (2H, m), 5.01–5.10 (1H, m), 7.42–7.48 (1H, m), 7.60–7.67 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

IR (ATR) : 2227, 1728, 1630, 1473, 1354, 1292, 1238  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 112]

2-(2-アセトキシブチル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-112)

2-(2-アセトキシブチル)-1-クロロ-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-111) 413 mg (1.16 mmol) の N, N-ジメチルホルムアルデヒド (11 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 485  $\mu$ l (3.48 mmol) 及び (3S)-ジメチルアミノピロリジン 177  $\mu$ l (1.39 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°C にて 21.5 時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (40 : 1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、ジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 230 mg (46%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 434 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.98–1.08 (3H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.12–2.

2.8 (1H, m), 2.36 (6H, s), 2.39–2.49 (1H, m), 2.76 (1.5H, s), 2.77 (1.5H, s), 2.86–3.13 (3H, m), 3.35–3.80 (4H, m), 5.10–5.28 (1H, m), 7.32–7.40 (1H, m), 7.50–7.58 (1H, m), 7.90–8.09 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2222, 1734, 1626, 1589, 1473, 1441, 1406, 1375, 1300, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

### [実施例112]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-ヒドロキシブチル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#112)

2-(2-アセトキシブチル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-112) 104 mg ( $240\text{ }\mu\text{mol}$ ) のメタノール (2.5 ml) 溶液に  $0^{\circ}\text{C}$  にて濃塩酸 2.5 ml を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水で洗浄後、水層をクロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (20:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得、ジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 60 mg (64%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11–1.29 (3H, m), 1.71–1.85 (2H, m), 2.11–2.49 (11H, m), 2.67–3.21 (4H, m), 3.31–4.48 (4H, m), 7.22–7.32 (1H, m), 7.41–7.51 (1H, m), 7.78–8.09 (2H, m).



IR (ATR) : 3265, 2224, 1626, 1591, 1475,  
1444, 1408, 1298, 1155, 1057  $\text{cm}^{-1}$

元素分析値 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 : C, 69.76%; H, 7.51%; N, 17.68%

実測値 : C, 70.11%; H, 7.47%; N, 17.56%

[参考例 113]

$\alpha$ -アセチル- $\gamma$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラクトン (I-113)

水素化ナトリウム 739 mg (18.5 mmol) の 1,4-ジオキサン (100 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下、アセト酢酸エチル 2.00 ml (15.4 mmol) の 1,4-ジオキサン (25 ml) 溶液を 0°C にて加え、35 分間室温にて攪拌した後、スチレンオキシド 3.50 ml (30.7 mmol) の 1,4-ジオキサン (25 ml) 溶液を 0°C にて加え、14 時間加熱還流した。冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去し、残留した水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1 v/v) 溶出部より標記化合物 732 mg (23%) を黄色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 204 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.24 (0.5H, ddd,  $J=13.2, 9.0, 7.8\text{ Hz}$ ), 2.48 (1.5H, s), 2.51 (1.5H, s), 2.66 (0.5H, ddd,  $J=13.4, 9.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 2.78 (0.5H, ddd,  $J=13.4, 11.0, 10.0\text{ Hz}$ ), 3.12-3.19 (0.5H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 5.44 (0.5H, dd,  $J=10.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 5.57 (0.5H, dd,  $J=15.2, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.30-7.45 (5H, m).

IR (ATR) : 1766, 1716, 1360, 1329, 122

3, 1149  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 114]

2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H-5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-114)

前述 (I-107) の合成法に準じ、 $\alpha$ -アセチル- $\gamma$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラクトン (I-113) 725mg (3.55mmol)、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 558mg (3.55mmol) 及び酢酸アンモニウム 547mg (7.10mmol) の混合物を、140-150°Cにて1時間加熱した後処理し、標記化合物 951mg (78%) を淡茶褐色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 344 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.15 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 4.76-4.83 (1H, m), 5.19-5.25 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.27-7.41 (5H, m), 7.51 (2H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 13.4 (1H, brs).

IR (ATR): 3286, 2210, 1645, 1572, 1533, 1269, 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 115]

2-(2-アセトキシ-2-フェニルエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H-5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-115)

2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H-5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-114) 949mg (2.76mmol) の無水酢酸 (391 $\mu$ l, 4.15mmol) 懸濁液に、ピリジン 2.68ml (33.1mmol) 及びジメチルアミノピリジン 3mg (28 $\mu$ mol) を0°Cにて加え、室温にてピリジン 1ml を加えた後、24時間攪拌した。酢酸エチルを加え懸濁後ろ取し、酢酸エ

チルで洗浄して、標記化合物 313 mg (29%) を乳白色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 386 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.97 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.02 (1H, dd,  $J=13.9, 5.4$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J=13.9, 8.5$  Hz), 5.85–5.93 (1H, m), 7.26–7.41 (6H, m), 7.53 (2H, d,  $J=3.9$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 13.5 (1H, brs).

IR (ATR) : 2212, 1732, 1664, 1614, 1549, 1466, 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 113–114]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#113)

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-スチリルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#114)

2-(2-アセトキシ-2-フェニルエチル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-115) 309 mg (802  $\mu\text{mol}$ ) を塩化ホスホリル 8 ml 中 5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、黄色固体を得た。

上述の黄色固体の N, N-ジメチルホルムアルデヒド (7 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 192  $\mu\text{l}$  (1.38 mmol) 及び (3S)-ジメチルアミノピロリジン 131  $\mu\text{l}$  (1.03 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°C にて 6 時間加熱した。冷後、減圧下溶媒を留去して、残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶

媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール (30 : 1 v/v) 溶出部より黄色固体を得た。

上述の黄色固体のメタノール (5 ml) 溶液に 0℃にて濃塩酸 5 ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水で洗浄後、水層をクロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン-メタノール (20 : 1 v/v) 溶出部より粗製の二標記化合物をそれぞれ得、ジソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#113) を 26 mg (8%)、1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-スチリルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#114) を 48 mg (15%)、それぞれ黄色結晶として得た。

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#113)

MS (ESI)  $m/z$  : 440 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.05-2.58 (11H, m), 2.90-4.00 (7H, m), 5.00-5.32 (1H, m), 7.22-7.62 (7H, m), 7.80-8.11 (2H, m).

IR (ATR) : 3301, 2225, 1626, 1591, 1477, 1444, 1406, 1300, 1057, 1041 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O として

理論値 : C, 73.78%; H, 6.65%; N, 15.93%

実測値 : C, 73.45%; H, 6.66%; N, 15.64%

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-スチリルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (# 114)

MS (ESI)  $m/z$ : 422 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.00-2.11 (1H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.68 (3H, s), 2.82-3.54 (3H, m), 3.67-3.76 (2H, m), 6.66 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.51-7.59 (3H, m), 7.99-8.09 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz).

IR (ATR): 2222, 1624, 1587, 1496, 1475, 1442, 1373, 1300 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 76.12%; H, 6.51%; N, 16.44%

実測値: C, 76.28%; H, 6.39%; N, 16.17%

[参考例 116]

2-(2-ベンゼンスルフィニルエチル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-116)

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(2-フェニルチオエチル)ピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#70) 232mg (509  $\mu$ mol) のメタノール-ベンゼン-水 (5.13 ml) (32:1:8 v/v) 混合溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 218mg (1.02 mmol) を室温にて加え 18 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジク

クロロメタン-メタノール (30 : 1 v/v) 溶出部より標記化合物 49 mg (20%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 472 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.09–2.21 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.33 and 2.35 (6H, s), 2.53 and 2.54 (3H, s), 2.67–3.75 (9H, m), 7.32–7.40 (1H, m), 7.50–7.65 (4H, m), 7.68–7.73 (2H, m), 7.93–8.15 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR) : 2222, 1626, 1593, 1506, 1481, 1442, 1373, 1306, 1041 cm<sup>-1</sup>.

#### [実施例 115]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-ピ  
ニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#115  
)

2-(2-ベンゼンスルフィニルエチル)-1-[(3S)-ジメチルアミノ  
ピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール  
-4-カルボニトリル (I-116) 46 mg (97.5  $\mu$ mol) のプロモベ  
ンゼン (3 ml) 溶液を 15 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、得ら  
れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メ  
タノール (30 : 1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得た。ジイソプロ  
ピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物 9 mg (27%) を黄色結晶として得  
た。

MS (ESI)  $m/z$  : 346 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.01–2.15 (1H, m), 2.28–2.39 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.91–3.02 (1H, m), 3.30–3.68 (4H, m), 5.38 (1H, dd,  $J=17.8, 1.5$  Hz), 5.75 (1H, dd,  $J=11.0, 1.5$  Hz), 6.66 (1H,



dd,  $J=17.8, 11.0\text{ Hz}$ ),  $7.33-7.40$  (1H, m),  $7.51-7.59$  (1H, m),  $7.99$  (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ),  $8.04$  (1H, brd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

IR (ATR):  $2220, 1626, 1591, 1475, 1442, 1408, 1373, 1346, 1296, 1209, 1155\text{ cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C,  $72.08\%$ ; H,  $6.77\%$ ; N,  $20.01\%$

実測値: C,  $72.35\%$ ; H,  $6.65\%$ ; N,  $19.78\%$

[参考例117]

(3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (I-117)

(3-フルオロフェニル) 酢酸  $2.00\text{ g}$  ( $13.0\text{ mmol}$ ) のエタノール ( $65\text{ ml}$ ) 溶液に、窒素雰囲気下、塩化チオニル  $1.14\text{ ml}$  ( $15.6\text{ mmol}$ ) を  $0^\circ\text{C}$  にて加え、2時間室温にて攪拌した。水を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残留した水層に酢酸エチルを加えた。飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物  $2.35\text{ g}$  ( $99\%$ ) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$ :  $182$  ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.26$  (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),  $3.61$  (2H, s),  $4.16$  (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),  $6.94-7.10$  (3H, m),  $7.24-7.33$  (1H, m).

IR (ATR):  $1732, 1591, 1489, 1450, 1255, 1142, 1030\text{ cm}^{-1}$ .

[参考例118]

2-(3-フルオロフェニル) アセト酢酸エチル (I-118)

水素化ナトリウム  $619\text{ mg}$  ( $15.5\text{ mmol}$ ) のテトラヒドロフラン ( $100\text{ ml}$ ) 懸濁液に、窒素雰囲気下、2-(3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (I-117)  $2.35\text{ g}$  ( $12.9\text{ mmol}$ ) のテトラヒドロフラン ( $30$

m l) 溶液を 0℃にて加え、2 時間室温にて攪拌した後、酢酸エチル 1. 8 9 m l (1 9. 3 mm o l) を 0℃にて加え、1 4 時間加熱還流した。冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、n-ヘキサノ-酢酸エチル (1 0 : 1 v/v) 溶出部より標記化合物 1. 3 8 g (4 8 %) を黄色油状物として得た。

MS (FAB) m/z : 2 2 5 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 1 3-1. 3 1 (3 H, m), 1. 8 6 (1. 2 9 H, s), 2. 2 1 (1. 7 1 H, s), 4. 1 0-4. 2 9 (2 H, m), 4. 6 8 (0. 5 7 H, s), 6. 7 9-7. 1 4 (3 H, m), 7. 2 3-7. 4 9 (1 H, m), 1 3. 0 9-1 3. 1 3 (0. 4 3 H, m).

IR (ATR) : 1 7 2 0, 1 6 4 1, 1 6 1 2, 1 5 8 9, 1 3 3 3, 1 2 7 5, 1 2 3 0, 1 1 7 6, 1 1 4 0 cm<sup>-1</sup>.

[参考例 1 1 9]

2-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド  
[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-1 2 0)

前述 (I-1 0 7) の合成法に準じ、2-(3-フルオロフェニル) アセト酢酸エチル (I-1 1 8) 7 0 0 mg (3. 1 2 mm o l)、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 4 9 1 mg (3. 1 2 mm o l) 及び酢酸アンモニウム 4 8 1 mg (6. 2 4 mm o l) の混合物を、1 4 0-1 5 0℃にて1 時間加熱した後処理し、標記化合物 4 9 8 mg (5 0 %) を淡茶褐色結晶として得た。

MS (ESI) m/z : 3 1 8 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 3 6 (3 H, s), 7. 0 0-7. 1 2 (3 H, m), 7. 3 5-7. 4 1 (2 H, m), 7. 4 5-7. 5 2 (2 H, m), 8. 7 4 (1 H, d, J=8. 1 Hz), 1 0. 4 2 (1 H, br s).

IR (ATR) : 2200, 1668, 1608, 1583, 1545, 1442, 1414, 1298, 1219  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例120]

1-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-120)

前述 (I-108) の合成法に準じ、2-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-119) 497mg (1.57mmol) を、塩化ホスホリル 8ml 中にて4時間加熱還流後処理し、標記化合物 433mg (82%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 336 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.51-7.58 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

IR (ATR) : 2229, 1583, 1462, 1444, 1311, 1234, 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例116]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(3-フルオロフェニル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#116)

前述 (I-112) の合成法に準じ、1-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-120) 200mg (596  $\mu\text{mol}$ )、トリエチルアミン 166  $\mu\text{l}$  (1.19 mmol) 及び (3S)-ジメチルアミノピロリジン 91  $\mu\text{l}$  (715  $\mu\text{mol}$ ) のN, N-ジメチルホルムアルデヒド (6ml) 溶液を、80℃にて13.5時間加熱した後処理し、エタノールから再結晶して、標記化合物1

61 mg (65%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 414 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.80–2.50 (2H, m), 2.15 (6H, d,  $J=3.7$  Hz), 2.31 (3H, s), 2.65–3.82 (5H, m), 6.96–7.12 (2H, m), 7.18–7.28 (1H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.3$ , 7.1 Hz), 7.48–7.60 (2H, m), 7.82–8.22 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR) : 2222, 1581, 1498, 1466, 1442, 1298, 1263, 1196 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>として

理論値 : C, 72.62%; H, 5.85%; N, 16.94%;  
; F, 4.59%

実測値 : C, 72.54%; H, 5.76%; N, 16.74%;  
; F, 4.65%.

[参考例121]

#### 2-(4-ベンジルオキシフェニル)酢酸エチル (I-121)

水素化ナトリウム639 mg (16.0 mmol) のテトラヒドロフラン (75 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気化、(4-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル2.00 g (11.1 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液、よう化テトラブチルアンモニウム491 mg (1.33 mmol) 及び臭化ベンジル2.37 ml (20.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を0℃にて加え、18時間室温にて攪拌した。水及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付して、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1 v/v) 溶出部より標記化合物2.67 g (89%) を無色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 271 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20–1.29 (3H, m), 3.

5.5 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.05 (2H, s), 6.89–6.98 (2H, m), 7.15–7.27 (3H, m), 7.30–7.46 (4H, m).

IR (ATR): 1730, 1510, 1454, 1298, 1236, 1221, 1176, 1149, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 122]

2-(4-ベンジルオキシフェニル)アセト酢酸エチル (I-122)

前述 (I-118) の合成法に準じ、水素化ナトリウム 353 mg (8.83 mmol)、2-(4-ベンジルオキシフェニル)酢酸エチル (I-121) 1.99 g (7.36 mmol) 及び酢酸エチル 1.08 ml (11.0 mmol) のテトラヒドロフラン (75 ml) 懸濁液を 14 時間加熱還流後処理し、標記化合物 1.25 g (54%) を無色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 313 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16–1.32 (3H, m), 1.85 (1.5H, s), 2.17 (1.5H, s), 4.10–4.29 (2H, m), 4.62 (0.5H, s), 5.01–5.12 (2H, m), 6.90–7.02 (2H, m), 7.05–7.12 (1H, m), 7.20–7.50 (6H, m), 13.08–13.13 (0.5H, m).

IR (ATR): 1716, 1608, 1508, 1240, 1223, 1176, 1142, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 123]

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-123)

前述 (I-107) の合成法に準じ、2-(4-ベンジルオキシフェニル)アセト酢酸エチル (I-122) 1.03 g (3.30 mmol)、(2-ベンズイミダゾリル)アセトニトリル 518 mg (3.30 mmol) 及び酢酸アンモニウム 509 mg (6.60 mmol) の混合物を、140–150°C にて 1 時間加熱した後処理し、標記化合物 997 mg (75%) を淡茶褐色結晶として

得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 406 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.22 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.05 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.30–7.66 (8H, m), 8.54 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 13.56 (1H, s).

IR (ATR) : 2204, 1668, 1614, 1545, 1466, 1460, 1238, 1182, 1109  $cm^{-1}$ .

[参考例124]

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-124)

前述 (I-108) の合成法に準じ、2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-123) 992 mg (2.45 mmol) を、塩化ホスホリル 5 ml 中にて2時間加熱還流後処理し、標記化合物 966 mg (93%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 424 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.12–7.25 (4H, m), 7.36–7.55 (6H, m), 7.58–7.68 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.56 (1H, dd,  $J=8.6, 0.7$  Hz).

IR (ATR) : 2224, 1593, 1510, 1446, 1306, 1240, 1174  $cm^{-1}$ .

[参考例125]

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-125)

前述 (I-112) の合成法に準じ、2-(4-ベンジルオキシフェニル)-



1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-124) 300mg (708  $\mu\text{mol}$ )、トリエチルアミン 197  $\mu\text{l}$  (1.42  $\text{mmol}$ ) 及び (3S)-ジメチルアミノピロリジン 108  $\mu\text{l}$  (849  $\mu\text{mol}$ ) のN, N-ジメチルホルムアルデヒド (7ml) 溶液を、80°Cにて11時間加熱した後処理し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取して、標記化合物 271mg (76%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 502 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.80-2.20 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.70-3.60 (5H, m), 5.16 (2H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.31-7.59 (7H, m), 7.88-8.18 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

IR (ATR) : 2224, 1589, 1493, 1468, 1377, 1300, 1232, 1176  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [実施例 117]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#117)

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-125) 200mg (399  $\mu\text{mol}$ ) 及び10%パラジウム炭素触媒 40mg のテトラヒドロフラン-メタノール (11ml) (6 : 5 v/v) 混合溶液を、水素雰囲気下、70時間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、ジクロロメタン-メタノール (10 : 1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得た。エタノールから再結晶して、標記化合物 61mg (37%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 412 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.80-2.30 (2H, m),

2.03 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.70–3.50 (5H, m), 6.91 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.08–7.20 (2H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=7.6$ , 7.6 Hz), 7.50–7.58 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.93–8.20 (1H, m), 9.70 (1H, s).

IR (ATR): 2222, 1591, 1496, 1473, 1442, 1377, 1275, 1236, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 72.18%; H, 6.18%; N, 16.83%

実測値: C, 72.30%; H, 6.08%; N, 16.98%

#### [参考例126]

##### 2-(2-メチルチアゾール-4-イル)酢酸エチル (I-126)

4-クロロアセト酢酸エチル 5.43 ml (39.9 mmol) 及びチオアセトアミド 3.00 g (39.9 mmol) のエタノール (400 ml) 溶液を、5時間加熱還流した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (5:1 v/v) 溶出部より標記化合物 5.08 g (69%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 186 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.70 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=0.7$  Hz).

IR (ATR): 1732, 1367, 1252, 1178, 1151, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [参考例127]

##### 2-(2-メチルチアゾール-4-イル)アセト酢酸エチル (I-127)

前述 (I-118) の合成法に準じ、水素化ナトリウム 356 mg (8.91 mmol)、2-(2-メチルチアゾール-4-イル) 酢酸エチル (I-126) 1.50 g (8.10 mmol) 及び酢酸エチル 949  $\mu$ l (9.72 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 懸濁液を 3 時間加熱還流後処理し、標記化合物 429 mg (23%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 227 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (0.81H, dt,  $J=6.4$ , 0.7 Hz), 1.29 (1.38H, dt,  $J=6.4$ , 0.7 Hz), 1.37 (0.81H, dt,  $J=6.4$ , 0.7 Hz), 1.93 (0.81H, d,  $J=0.7$  Hz), 2.27 (1.38H, s), 2.39 (0.81H, s), 2.69-2.75 (3H, m), 4.15-4.34 (2H, m), 5.02 (0.46H, s), 6.91 (0.27H, s), 7.25-7.27 (0.46H, m), 7.46 (0.27H, s), 13.25 (0.27H, d,  $J=0.7$  Hz), 14.60 (0.27H, s).

IR (ATR): 1716, 1608, 1369, 1340, 1242, 1196, 1147, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 128]

3-メチル-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-128)

前述 (I-107) の合成法に準じ、2-(2-メチルチアゾール-4-イル) アセト酢酸エチル (I-127) 429 mg (1.89 mmol)、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 346 mg (2.20 mmol) 及び酢酸アンモニウム 339 mg (4.40 mmol) の混合物を、140-150°Cにて 50 分間加熱した後処理し、標記化合物 456 mg (75%) を茶褐色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 321 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.69 (

3H, s), 7.30–7.38 (1H, m), 7.45–7.60 (3H, m), 8.55 (1H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR (ATR): 2212, 1653, 1604, 1537, 1483, 1464, 1406, 1371, 1279, 1240, 1171, 1136  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 129]

1-クロロ-3-メチル-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-129)

前述 (I-108) の合成法に準じ、3-メチル-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-128) 807mg (2.52mmol) を、塩化ホスホリル 3ml 中にて2時間加熱還流後処理し、標記化合物 276mg (32%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 339 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.83 (3H, s), 7.29 (1H, s), 7.40–7.50 (1H, m), 7.59–7.70 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

IR (ATR): 2227, 1620, 1589, 1487, 1454, 1267, 1200  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 118]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#118)

前述 (I-112) の合成法に準じ、1-クロロ-3-メチル-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-129) 210mg (620 $\mu$ mol)、トリエチルアミン 259 $\mu$ l (1.86mmol) 及び (3S)-ジメチルアミノピロリジン 94 $\mu$ l (744 $\mu$ mol) のN, N-ジメチルホルムアルデヒド (6ml) 溶液を

、80℃にて7時間加熱した後処理し、エタノールから再結晶して、標記化合物  
149mg (58%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 417 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.70–1.90 (1H, m), 2.06–2.30 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.12–3.62 (5H, m), 7.15 (1H, s), 7.32–7.43 (1H, m), 7.50–7.62 (1H, m), 7.93–8.15 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR (ATR) : 2220, 1618, 1587, 1487, 1452, 1439, 1406, 1371, 1340, 1302, 1176, 1147 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>Sとして

理論値 : C, 66.32%; H, 5.81%; N, 20.18%; S, 7.70%

実測値 : C, 66.04%; H, 5.74%; N, 19.97%; S, 7.56%.

[参考例130]

#### 2-(2-エチルチアゾール-4-イル)酢酸エチル (I-130)

前述 (I-126) の合成法に準じ、4-クロロアセト酢酸エチル10.8g (65.6mmol) 及びチオプロピオンアミド5.85g (65.6mmol) のエタノール (65ml) 溶液を、5.5時間加熱還流した後処理し、標記化合物11.1g (85%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 200 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.28 (3H, dt,  $J=7.1$ , 0.5 Hz), 1.38 (3H, dt,  $J=7.6$ , 0.5 Hz), 3.02 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 3.79 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=0.5$  Hz).

IR (ATR) : 1734, 1367, 1252, 1151, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例131]

2-(2-エチルチアゾール-4-イル) アセト酢酸エチル (I-131)

前述 (I-118) の合成法に準じ、水素化ナトリウム1.92 g (48.1 mmol)、2-(2-エチルチアゾール-4-イル) 酢酸エチル (I-130) 8.00 g (40.1 mmol) 及び酢酸エチル5.88 ml (60.2 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 懸濁液を2時間加熱還流後処理し、標記化合物3.53 g (37%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 242 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.17-1.44 (6H, m), 1.94 (0.81H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 2.26 (1.29H, s), 2.39 (0.90H, s), 2.99-3.10 (2H, m), 4.15-4.34 (2H, m), 5.03 (0.43H, s), 6.92 (0.27H, s), 7.28 (0.43H, d,  $J=0.5\text{Hz}$ ), 7.47 (0.30H, s), 13.24 (0.30H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 14.69 (0.27H, s).

IR (ATR) : 1718, 1697, 1606, 1338, 1242, 1147  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例132]

2-(2-エチルチアゾール-4-イル) -3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-132)

前述 (I-107) の合成法に準じ、2-(2-エチルチアゾール-4-イル) アセト酢酸エチル (I-131) 2.00 g (8.29 mmol)、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル1.30 g (8.29 mmol) 及び酢酸アンモニウム1.28 g (16.6 mmol) の混合物を、140-150℃にて1.5時間加熱した後処理し、標記化合物1.99 g (72%) を茶褐色結晶として得た。



MS (ESI)  $m/z$  : 335 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.34 (3H, t,  $J=7.6$  Hz),  
 2.42 (3H, s), 2.95 (2H, q,  $J=7.6$  Hz),  
 7.12–7.22 (1H, m), 7.31–7.48 (3H, m),  
 8.52 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR) : 2204, 1664, 1614, 1550, 1466,  
 1242, 1192, 1124 cm<sup>-1</sup>.

[参考例133]

1-クロロ-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-133)

前述 (I-108) の合成法に準じ、2-(2-エチルチアゾール-4-イル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-132) 1.00 g (2.99 mmol) を、塩化ホスホリル 30 ml 中にて 19 時間加熱還流後処理し、標記化合物 867 mg (82%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 353 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.48 (3H, dt,  $J=7.6$ ,  
 0.7 Hz), 2.49 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.10–3.19 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.39–7.47 (1H, m), 7.59–7.67 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.52–8.60 (1H, m).

IR (ATR) : 2229, 1620, 1593, 1477, 1448,  
 1421, 1302, 1263, 1201, 1142 cm<sup>-1</sup>.

[実施例119]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#119)

前述 (I-112) の合成法に準じ、1-クロロ-2-(2-エチルチアゾール

ルー4-イル) - 3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-133) 300mg (850  $\mu$ mol)、トリエチルアミン 237  $\mu$ l (1.70 mmol) 及び (3S) - ジメチルアミノピロリジン 129  $\mu$ l (1.02 mmol) のN, N-ジメチルホルムアルデヒド (9ml) 溶液を、80℃にて14.5時間加熱した後処理し、エタノールから再結晶して、標記化合物 236mg (65%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 431 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.47 (3H, t,  $J=7.6$  Hz),  
 1.62-1.95 (1H, m), 2.05-2.24 (1H, m),  
 2.18 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.60-3.77 (5H, m),  
 3.14 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 7.18 (1H, s),  
 7.34 (1H, dd,  $J=8.1, 7.3$  Hz),  
 7.51-7.59 (1H, m), 7.92-8.10 (1H, m),  
 8.00 (1H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR (ATR) : 2218, 1620, 1591, 1489, 1460,  
 1439, 1302, 1146  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>Sとして

理論値 : C, 66.95%; H, 6.09%; N, 19.52%;  
 S, 7.45%

実測値 : C, 66.74%; H, 6.02%; N, 19.42%;  
 S, 7.55%.

[参考例134]

2-(2-フェニルチアゾール-4-イル) 酢酸エチル (I-134)

前述 (I-126) の合成法に準じ、4-クロロアセト酢酸エチル 6.80ml (50.0 mmol) 及びチオベンズアミド 6.86g (50.0 mmol) のエタノール (50ml) 溶液を、5.5時間加熱還流した後処理し、標記化合物 10.6g (86%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 248 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz)

, 3.89 (2H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 7.39–7.47 (3H, m), 7.90–7.98 (2H, m).

IR (ATR) : 1732, 1246, 1153, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 135]

2-(2-フェニルチアゾール-4-イル) アセト酢酸エチル (I-135)

前述 (I-118) の合成法に準じ、水素化ナトリウム 1.55 g (38.8 mmol)、2-(2-フェニルチアゾール-4-イル) 酢酸エチル (I-134) 8.00 g (32.3 mmol) 及び酢酸エチル 4.74 ml (48.5 mmol) のテトラヒドロフラン (65 ml) 懸濁液を 3 時間加熱還流後処理し、標記化合物 5.47 g (59%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 290 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (1.20H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.31 (0.78H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.40 (1.02H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.02 (1.20H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 2.32 (0.78H, s), 2.45 (1.02H, s), 4.20–4.39 (2H, m), 5.14 (0.26H, s), 7.09 (0.40H, s), 7.41–7.53 (3.26H, m), 7.68 (0.34H, s), 7.87–8.02 (2H, m), 13.33 (0.40H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 14.76 (0.34H, s).

IR (ATR) : 1720, 1697, 1639, 1606, 1338, 1238, 1178, 1136, 1061, 1043  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 136]

3-メチル-1-オキソ-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-136)

前述 (I-107) の合成法に準じ、2-(2-フェニルチアゾール-4-イル) アセト酢酸エチル (I-135) 2.00 g (6.91 mmol)、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.09 g (6.91 mmol) 及び酢酸アンモニウム 1.07 g (13.8 mmol) の混合物を、140-150°C にて50分間加熱した後処理し、標記化合物 1.97 g (75%) を淡茶褐色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 383 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.45 (3H, s), 7.36-7.43 (1H, m), 7.45-7.60 (5H, m), 7.81 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 7.95-8.00 (2H, m), 8.59 (1H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR (ATR) : 2206, 1676, 1614, 1552, 1466, 1240, 1196, 1144 cm<sup>-1</sup>.

#### [参考例 137]

1-クロロ-3-メチル-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル) ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-137)

前述 (I-108) の合成法に準じ、3-メチル-1-オキソ-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-136) 1.00 g (2.61 mmol) を、塩化ホスホリル 26 ml 中にて18時間加熱還流後処理し、標記化合物 898 mg (86%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 401 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.56 (3H, s), 7.41-7.53 (5H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.98-8.05 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR (ATR) : 2231, 1624, 1589, 1469, 1446, 1433, 1302, 1198 cm<sup>-1</sup>.

#### [実施例 120]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)ピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#120)

前述 (I-112) の合成法に準じ、1-クロロ-3-メチル-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)ピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-137) 300mg (748  $\mu\text{mol}$ )、トリエチルアミン 209  $\mu\text{l}$  (1.50 mmol) 及び (3S)-ジメチルアミノピロリジン 114  $\mu\text{l}$  (898  $\mu\text{mol}$ ) の N, N-ジメチルホルムアルデヒド (8 ml) 溶液を、80℃にて5時間加熱した後処理し、エタノールから再結晶して、標記化合物 226mg (63%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 479 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.75-2.22 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.63-3.78 (5H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.44-7.61 (4H, m), 7.89-8.17 (4H, m).

IR (ATR): 2225, 1587, 1460, 1442, 1300  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>S·0.5H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 68.97%; H, 5.58%; N, 17.23%; S, 6.58%

実測値: C, 68.85%; H, 5.45%; N, 17.29%; S, 6.69%.

[参考例138]

3-オキシシクロペント-1-エンカルボニトリル (I-138)

3-エトキシ-2-シクロペンテン-1-オン 10.1g (80.06 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、0℃にてヨウ化亜鉛 2.56g (8.06 mmol) およびトリメチルシリルシアニド 22.3ml (160.11 mmol) を加えた。同温にて15分間攪拌した後、室温に昇温し引き続き29時間攪拌した。0℃にて1M-塩酸水溶液 (50 ml) を加え、室温で1

時間撹拌した。本溶液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル＝2：1流分より表題化合物5.363g（63%）を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52–2.57 (2H, m), 2.92 (1H, dt,  $J=2.2, 7.1\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, t,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

[参考例139]

3-ヒドロキシシクロペント-1-エンカルボニトリル (I-139)

3-オキシシクロペント-1-エンカルボニトリル (I-138) 6.71g (62.65 mmol) をメタノール (268 ml) に溶解し、塩化セリウム7水和物 25.67g (68.91 mmol) を室温にて加えた。同温にて5分間撹拌した後、0℃に冷却した。本溶液にナトリウムボロヒドリド 2.37g (62.65 mmol) をゆっくり加え、同温にて2時間撹拌した。反応溶液に0℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下メタノールを留去した。生じた不溶物を濾別後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル＝1：1流分より表題化合物 6.65g (97%) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 109 ( $\text{M}^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$ : 109.0522 (Calcd for  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$  109.0527).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77–1.85 (1H, m), 2.31–2.44 (1H, m), 2.50–2.59 (1H, m), 2.70–2.79 (1H, m), 3.08 (1H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.92–5.00 (1H, m), 6.63 (1H, q,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 3400, 2224, 1327, 1140, 103



9, 966, 879  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例140]

3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-シクロペント-1-エン  
カルボニトリル (I-140)

3-ヒドロキシシクロペント-1-エンカルボニトリル (I-139) 900 mg (8.5 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、窒素気流下室温にてイミダゾール 730 mg (10.72 mmol) および tert-ブチルクロロジフェニルシラン 2.57 ml (9.90 mmol) を加えた。17時間攪拌した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル=98：2流分より表題化合物 2.597 g (91%) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 290 ( $M^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  : 290.1012 (Calcd for  $C_{18}H_{16}NOS$  i 290.1001).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (9H, s), 1.87-1.96 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 4.90-4.95 (1H, m), 6.37 (1H, q,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.38-7.48 (6H, m), 7.62-7.68 (4H, m).

IR (ATR) : 2224, 1427, 1111, 822, 741, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例141]

3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-シクロペント-1-エン  
カルバルデヒド (I-141)

3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-シクロペント-1-エンカルボニトリル (I-140) 2.02 g (5.81 mmol) を無水テトラヒドロフランに溶解し、窒素気流下-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム

ム (0.93Mヘキサン溶液) 9.4ml (8.72mmol) をゆっくり加えた。同温にて30分間、次いで室温にて6時間攪拌した。反応溶液に0℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液 (2ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。本懸濁液をテトラヒドロフランで希釈し、不溶物を濾別後、減圧下濾液を濃縮した。残留物をクロロホルムおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で分画し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル=95：5流分より表題化合物1.566g (77%) を無色ゲル状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.88–1.98 (1H, m), 2.18–2.30 (2H, m), 2.59–2.68 (1H, m), 5.00–5.06 (1H, m), 6.53–6.57 (1H, m), 7.38–7.48 (6H, m), 7.67–7.71 (4H, m), 9.75 (1H, s).

IR (ATR): 1685, 1427, 1111, 1063, 824, 741, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [参考例142]

#### 3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロペント-1-エンカルボン酸メトキシメチルアミド (I-142)

3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-シクロペント-1-エンカルバルデヒド (I-141) 273mg (0.78mmol) をtert-ブタノール (8ml) および水 (3ml) に溶解し、室温にて2-メチル-2-ブテン 1.56ml (3.12mmol) およびリン酸二水素ナトリウム 182mg (1.17mmol) を加えた。5分間攪拌した後、亜塩素酸ナトリウム 268mg (2.34mmol) を加えた。同温にて2.5時間攪拌した後、1M-塩酸水溶液を加え、反応液の液性をpH=4に調整した。本溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロペント-1-エンカルボン酸を無色油状物として得た。本化合物をジクロロメタン (

8 ml) に溶解し、窒素気流下室温にてトリエチルアミン 435  $\mu$ l (3.12 mmol), N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 99 mg (1.01 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 137 mg (1.01 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 99 mg (1.01 mmol) を加えた。同温にて 12 時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。本溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 流分より表題化合物 224 mg (70%) を無色ゲル状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 410 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

HRMS (FAB)  $m/z$  : 410.2447 (Calcd for  $C_{24}H_{32}NO_3Si$  410.2152).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.06–1.91 (1H, m), 2.08–2.19 (1H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 4.92–4.99 (1H, m), 6.19–6.22 (1H, m), 7.33–7.45 (6H, m), 7.64–7.70 (4H, m).

IR (ATR) : 1645, 1610, 1427, 1105, 1072, 1041, 894, 740, 700  $cm^{-1}$ .

[参考例 143]

1-[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロペント-1-エニル]-2-フェニルエタノン (I-143)

3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロペント-1-エンカルボン酸メトキシメチルアミド (I-142) 1.55 g (3.78 mmol) を無水テトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、窒素気流下 0℃にて塩化ベンジルマグネシウム 2.08 ml (4.16 mmol) をゆっくり加えた。同温にて 6 時間撹拌し、0℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。減圧下、有機層を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル＝96：4流分より表題化合物778mg（47%）を無色ゲル状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 383 ( $M-57$ )<sup>+</sup>.

HRMS (EI)  $m/z$  : 383.1474 (Calcd for  $C_{25}H_{23}O_2Si$  383.1468).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.06 (9H, s), 1.80-1.91 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.58-2.60 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.97-5.20 (1H, m), 6.41-6.47 (1H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (8H, m), 7.35-7.50 (6H, m), 7.66-7.72 (4H, m).

IR (ATR) : 1668, 1427, 1105, 1068, 824, 741, 700  $cm^{-1}$ .

[参考例144]

1-[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロペンチル]-2-フェニルエタノン (I-144)

1-[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロペント-1-エニル]-2-フェニルエタノン (I-143) 4.455g (10.11mmol) を酢酸エチル (45ml) に溶解し、室温にて10%パラジウム炭素668mg (15wt%) を加えた。常圧水素気流下室温にて1.5時間攪拌した。触媒を濾別した後、減圧下溶媒を留去し表題化合物を無色油状物として得た。残留物は精製することなく、次の反応に用いた。

MS (FAB)  $m/z$  : 443 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

HRMS (FAB)  $m/z$  : 443.2401 (Calcd for  $C_{29}H_{35}O_2Si$  443.2406).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.03 (9H, s), 1.55-1.80 (3H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.00-2.

1.2 (1H, m), 2.79 (1H, dq,  $J=5.4$ , 5.4 Hz), 3.71 (2H, s), 4.21 (1H, dq,  $J=5.4$ , 5.4 Hz), 7.15–7.50 (1H, m), 7.60–7.70 (4H, m).

IR (ATR): 1709, 1427, 1109, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 145]

1-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2-フェニルエタノン (I-145)

上記に得た 1-[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロペンチル]-2-フェニルエタノン (I-144) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 15.2 ml (15.17 mmol) を 0°C にて加えた。同温で 2 時間、次いで室温にて 13 時間攪拌した。本溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下有機溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル=3：2 流分より表題化合物 1.528 g (2 工程収率 74%) を淡黄色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 204 ( $M^+$ ).

HRMS (FAB)  $m/z$ : 204.1122 (Calcd for  $C_{13}H_{16}O_2$  204.1150).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–2.06 (6H, m), 1.2 (1H, br), 3.15 (0.2H, dq,  $J=2.4$ , 7.8 Hz), 3.26–3.34 (0.8H, m), 3.74 (1.6H, s), 3.80 (0.4H, d,  $J=7.8$  Hz), 4.25–4.29 (0.2H, m), 4.37–4.41 (0.8H, m), 7.18–7.35 (5H, m).

IR (ATR): 3415, 1701, 1495, 1454, 1072, 1030, 987  $\text{cm}^{-1}$ .

## [参考例146]

1-(3-メトキシメトキシシクロペンチル)-2-フェニルエタノン (I-146)

1-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2-フェニルエタノン (I-145) 1.52 g (7.44 mmol) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、窒素気流下ジイソプロピルエチルアミン 6.48 ml (37.21 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 182 mg (1.49 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル 2.26 ml (29.77 mmol) を 0°C にて加えた。室温にて 15 時間攪拌した後、本溶液をジクロロメタンおよび 0.5 M-塩酸水溶液で分画した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル = 7 : 1 流分より表記化合物 1.698 g (92%) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 248 ( $M^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  : 248.1427 (Calcd for  $C_{15}H_{20}O_3$ , 248.1412).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.71-2.11 (6H, m), 2.94 (0.5H, dq,  $J=8.1, 8.5$  Hz), 3.19-3.29 (0.5H, m), 3.33 (1.5H, s), 3.34 (1.5H, s), 3.75 (2H, d,  $J=1.7$  Hz), 4.11 (0.5H, dq,  $J=5.6, 5.6$  Hz), 4.19-4.23 (0.5H, m), 4.59 (1H, s), 4.61 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19-7.34 (5H, m).

IR (ATR) : 1709, 1146, 1095, 1038, 916, 700  $cm^{-1}$ .

## [参考例147]

1-(3-メトキシメトキシシクロペンチル)-2-フェニルブタン-1,3-ジオン (I-147)

水素化ナトリウム (55% ミネラルオイル懸濁) 448 mg (10.26 mmol)



o 1) をジメトキシエタン (5 ml) に溶解し、窒素気流下 15-クラウン-5 (2 滴) をジメトキシエタン (1 ml) に溶解した溶液を加えた。次いで 0°C に冷却し、1- (3-メトキシメトキシシクロペンチル) -2-フェニルエタノン (I-146) 1.698 g (6.84 mmol) をジメトキシエタン (28 ml) に溶解した溶液をゆっくり滴下した。同温にて 15 分間攪拌した後、酢酸エチル 1.34 ml (13.68 mmol) を加えた。室温にて 15 分攪拌し、次いで 10 時間過熱還流した。室温に冷却した後、さらに 12 時間攪拌した。反応混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、減圧下有機層を留去した。残留物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル=19：1 流分より表題化合物 516 mg (26%) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 290 ( $M^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  : 290.1516 (Calcd for  $C_{17}H_{22}O_4$  290.1518).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.50-2.02 (6H, m), 1.86 (1.5H, s), 1.87 (1.5H, s), 2.58 (0.5H, dq,  $J=8.6$ , 8.6 Hz), 2.86 (0.5H, dq,  $J=7.8$ , 8.3 Hz), 3.24 (1.5H, s), 3.34 (1.5H, s), 3.98 (0.5H, dq,  $J=5.9$ , 5.9), 4.20-4.24 (0.5H, m), 4.51 (1H, dd,  $J=6.9$ , 9.3 Hz), 4.61 (1H, s), 7.15-7.51 (5H, m).

IR (ATR) : 1732, 1599, 1147, 1097, 1039, 704  $cm^{-1}$ .

[参考例 148]

1- (3-メトキシメトキシシクロペンチル) -3-メチル-2-フェニルベンゾ [4, 5] イミダゾ 1, 2-a] ピリジン-4-カルボニトリル (I-148)

⌋

1-(3-メトキシメトキシシクロペンチル)-2-フェニルブタン-1,3-ジオン (I-147) 260 mg (0.895 mmol)、(2-ベンジルイミダゾール) アセトニトリル 174 mg (0.94 mmol) および酢酸アンモニウム 138 mg (1.79 mmol) を窒素気流下 140°C で4時間加熱した。室温に冷却した後、残留物を10%メタノール含有クロロホルムおよび飽和食塩水で分画した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム流分より表題化合物 230 mg (62%) を茶色個体として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 411 ( $M^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$ : 411.1948 (Calcd for  $C_{26}H_{25}O_2N_3$  411.1947).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.55-2.30 (6H, m), 2.23 (1.5H, s), 2.24 (1.5H, s), 3.30 (1.5H, s), 3.33 (1.5H, s), 3.80-3.90 (0.5H, m), 4.04-4.13 (0.5H, m), 4.14-4.25 (0.5H, m), 4.52-4.62 (0.5H, m), 4.60 (2H, s), 7.17-7.58 (7H, m), 8.06 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR): 2220, 1481, 1144, 1097, 1038, 916, 762, 735, 710  $cm^{-1}$ .

[参考例149]

1-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-2-フェニルベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-4-カルボニトリル (I-149)

1-(3-メトキシメトキシシクロペンチル)-3-メチル-2-フェニルベンゾ [4, 5] イミダゾ 1, 2-a] ピリジン-4-カルボニトリル (I-148) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、室温にて6N-塩酸水溶液 (2 ml) を加えた。65°Cにて6時間攪拌した後、室温に冷却した。本反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食

塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィーを用いて精製し（溶離液：クロロホルム：メタノール＝95：5）、表題化合物158mg（不純物込）を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 368 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.55–2.15 (6H, m), 2.22 (1.5H, s), 2.24 (1.5H, s), 2.27–2.40 (1H, m), 3.84–4.02 (0.5H, m), 4.30–4.44 (1H, m), 4.50–4.61 (0.5H, m), 7.20–7.58 (7H, m), 8.02–8.15 (2H, m).

IR (ATR) : 3380, 2229, 1483, 1444, 1371, 1302, 1232, 761, 737, 710 cm<sup>-1</sup>.

[参考例150]

3-メチル-1-(3-オキシシクロペンチル)-2-フェニルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-150)

オキサリルクロリド65 $\mu$ l (0.74mmol) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、窒素気流下ジメチルスルホキシド66 $\mu$ l (0.93mmol) をジクロロメタン (1ml) に溶解した溶液を-78℃で加えた。同温で15分間攪拌した後、1-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-2-フェニルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-149) (158mg, 不純物込) をジクロロメタン (3ml) に溶解した溶液を加え、さらに1.5時間攪拌後、トリエチルアミン258 $\mu$ l (1.85mmol) を加えた。次いで、0℃にて1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。本溶液をジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィーを用いて精製し（溶離液：クロロホルム：アセトン＝9：1）、表題化合物82.5mg（2工程収率61%）を黄色粉末として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 365 ( $M^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$ : 365.1548 (Calcd for  $C_{24}H_{19}ON_3$ , 365.1529).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.10–2.65 (6H, m), 2.20 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.28–7.33 (3H, m), 7.50–7.65 (5H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR): 2222, 1741, 1481, 1446, 1302, 1230, 758, 735, 706  $cm^{-1}$ .

[実施例 121]

1-(3-ジメチルアミノシクロペンチル)-3-メチル-2-フェニルベンゾ  
[4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-4-カルボニトリル (#121)

3-メチル-1-(3-オキシシクロペンチル)-2-フェニルベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-4-カルボニトリル (I-150) 64 mg (0.175 mmol) をメタノール (3 ml) -クロロホルム (3 ml) に溶解し、室温にて酢酸 52  $\mu$ l (0.876 mmol) およびジメチルアミン (2.0 M メタノール溶液) 438  $\mu$ l (0.876 mmol) を加えた。同温にて5分間攪拌し、ナトリウムシアノボロヒドリド 33 mg (0.525 mmol) を加えた。室温にて4時間攪拌した後、本反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィーを用いて精製し (溶離液: クロロホルム: 7 N-アンモニアメタノール溶液 = 96:4)、表題化合物 65 mg (94%) を淡黄色粉末として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 394 ( $M^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$ : 394.2131 (Calcd for  $C_{26}H_{26}N_4$ , 394.2157).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.88–2.30 (6H, m), 2.12 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.57–2.69 (1H, m), 3.92–4.10 (1H, m), 7.22–7.30 (3H, m).

, m), 7.47–7.59 (5H, m), 8.06 (1H, dd,  $J=1.0, 8.5\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2224, 1481, 1446, 1296, 1232, 762, 737, 706  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4$ として

理論値: C, 79.16%; H, 6.64%; N, 14.20%

実測値: C, 78.71%; H, 6.65%; N, 14.15%

### [実施例122]

1-[(3-ジメチルアミノ)-1-アゼチジニル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#122)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(I-8) 200mg (0.63mmol)をジメチルスルホキシド(4ml)に懸濁させ、トリエチルアミン0.37ml (2.64mmol)およびN,N-ジメチル-3-アゼチジンアミン・2塩酸塩142mg (0.82mmol)を加え、90℃にて18時間加熱撹拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、析出物をろ取し、n-ヘキサンにて洗浄した。得られた粗結晶をクロロホルム-酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶媒にて再結晶精製して、標記化合物131mg (53%)を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 382 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.91 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.98–3.01 (1H, m), 3.35–3.39 (2H, m), 3.72 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dt,  $J=1.0, 7.3\text{ Hz}$ ), 7.46–7.51 (2H, m), 7.53–7.55 (4H, m), 7.82 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2214, 1583, 1442  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 73.82%; H, 6.19%; N, 17.93%

実測値：C, 73.76%; H, 5.94%; N, 17.79%

[実施例123]

3-メチル-2-フェニル-1-(1-ピペラジニル)ピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#123)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(I-8) 200mg (0.63mmol) をジメチルスルホキシド(4 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン0.19ml (1.32mmol) およびピペラジン70mg (0.82mmol) を加え、80℃にて20時間加熱撹拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、析出物をろ取り、n-ヘキサンにて洗浄した。得られた粗結晶をクロロホルム-酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶媒にて再結晶精製して、標記化合物156mg (64%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 368 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.16 (3H, s), 2.39-2.44 (2H, m), 2.64 (2H, d, J=12.0Hz), 2.96-3.06 (4H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.88 (1H, d, J=8.1Hz), 8.76 (1H, d, J=8.5Hz).

IR (ATR) : 2224, 1475, 1442, 1302 cm<sup>-1</sup>

元素分析値：C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub> · 1H<sub>2</sub>Oとして

理論値：C, 71.67%; H, 6.01%; N, 18.17%

実測値：C, 71.42%; H, 5.69%; N, 17.81%

[実施例124]

3-メチル-1-[(3S)-3-メチルピペラジニル]-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(#124)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール



ールー4-カルボニトリル (I-8) 200mg (0.63mmol) をジメチルスルホキシド (4ml) に懸濁させ、トリエチルアミン0.19ml (1.32mmol) および (S) - (+) - 2-メチルピペラジン82mg (0.82mmol) を加え、90℃にて5時間加熱撹拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、析出物をろ取り、n-ヘキサンにて洗浄した。得られた粗結晶をクロロホルム-酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶媒にて再結晶精製して、標記化合物141mg (58%) を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 382 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.76 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.89 (1H, t,  $J=10.5$  Hz), 2.17 (3H, s), 2.30 (1H, dt,  $J=2.7, 11.2$  Hz), 2.70 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 2.98-3.11 (4H, m), 7.37-7.42 (3H, m), 7.52-7.57 (4H, m), 7.88 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.80 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

IR (ATR) : 2833, 2220, 1481, 1442 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

理論値 : C, 74.68%; H, 6.14%; N, 18.14%

実測値 : C, 74.43%; H, 5.95%; N, 18.00%

#### [実施例125]

2-ブチル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#125)

窒素雰囲気下に2-ブチル-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-4) 150mg (0.50mmol) および4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸83mg (0.50mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (3ml) および水 (0.8ml) の混液に溶解し、炭酸ナトリウム107mg (1.01mmol) およびテトラキス (トリ

フェニルホスフィン) パラジウム (3 mg) を加え、19時間加熱還流した。室温に戻した後、反応液を濃縮し、酢酸エチルにて希釈して不溶物をろ去した。ろ液を水および飽和食塩水にて洗浄し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、得られた粗結晶をクロロホルム-酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶媒にて再結晶精製して、標記化合物 100 mg (51%) を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 383 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.82 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.24-1.31 (2H, m), 1.36-1.42 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.75 (3H, m), 3.13 (6H, s), 6.17 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.89-6.97 (3H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=7.1, 8.3$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR) : 2229, 1608, 1490, 1196, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 : C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

理論値 : C, 77.59%; H, 6.90%; N, 14.48%

実測値 : C, 77.30%; H, 6.75%; N, 14.53%

#### [実施例 126]

2-ブチル-3-メチル-1-(3-ピリジニル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#126)

窒素雰囲気下に 2-ブチル-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-4) 150 mg (0.50 mmol) およびピリジン-3-ボロン酸 62 mg (0.50 mmol) を 1, 2-ジメトキシエタン (3 ml) および水 (0.8 ml) の混液に溶解し、炭酸ナトリウム 107 mg (1.01 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィ

ン) パラジウム (3 mg) を加え、油浴 85℃にて16時間加熱還流した。トルエン (4 ml) を加え、さらに油浴 110℃にて7時間加熱還流した。室温に戻した後、反応液を濃縮し、酢酸エチルにて希釈して不溶物をろ去した。ろ液を水および飽和食塩水にて洗浄し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、得られた粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶媒にて再結晶精製して、標記化合物 36 mg (21%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 341 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.80 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.22-1.29 (2H, m), 1.38-1.63 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.77 (3H, s), 5.92 (1H, dd,  $J=0.7, 8.6$  Hz), 6.95 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.42 (1H, dt,  $J=1.0, 8.3$  Hz), 7.66-7.69 (1H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 7.96 (1H, dd,  $J=0.7, 8.3$  Hz), 8.75 (1H, s), 9.01 (1H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz).

IR (ATR) : 2227, 1446, 1024, 735 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

理論値 : C, 76.61%; H, 5.99%; N, 16.24%

実測値 : C, 76.40%; H, 5.72%; N, 16.35%

[参考例 151]

1, 2-ジクロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-151)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 1.20 g (6.49 mmol)、2-クロロアセト酢酸エチル 898  $\mu$ l (6.49 mmol) およびナトリウムエトキシド 442 mg (6.49 mmol) をエタノール (22 ml) に懸濁させ、室温で1時間攪拌後、24時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減

圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。  
 n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、粗ピリドン  
 体 54 mg を淡緑灰色固体として得た。得られた粗ピリドン体を塩化ホスホリル  
 (2 ml) に溶解させ、24 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を減  
 圧下留去、クロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、  
 飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒  
 を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し  
 た。n-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、クロロ  
 ホルム-n-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物 29 mg (5  
 4%) を黄色固体として得た。

MS (EI) m/z : 276 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.83 (3H, s), 7.47 (1H  
 , dt,  $J=1.2$ , 8.5 Hz), 7.65 (1H, t,  $J=8$   
 .3 Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.59 (1  
 H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### [実施例 127]

2-クロロ-1-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル]-3-メ  
 チルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#127  
 )

1, 2-ジクロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4  
 -カルボニトリル (I-151) 29 mg (0.11 mmol) をジメチルスル  
 ホキシド (1.80 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン 31  $\mu$ l (0.22 m  
 mol) および (3S)-メチルアミノピロリジン 15  $\mu$ l (0.12 mmol  
 ) を加え、80°C にて 12 時間加熱撹拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留  
 去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
 、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を  
 減圧下に留去し、得られた残留物をプレパラティブシリカゲルカラムクロマトグ  
 ラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (20 : 1 v/v) の混合溶媒  
 で溶出し、クロロホルム-n-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化

合物 13 mg (35%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 354 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.09 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.26–2.32 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.04 (1H, br), 3.23–3.36 (2H, m), 3.51–3.60 (2H, m), 7.45 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.23 (1H, br).

IR (ATR) : 2781, 2225, 1502, 1473, 1440, 1302, 1277  $cm^{-1}$ .

元素分析値 :  $C_{19}H_{20}ClN_5 \cdot 0.25H_2O$  として

理論値 : C, 63.68%; H, 5.77%; N, 19.54%; Cl, 9.89%

実測値 : C, 63.88%; H, 5.67%; N, 19.38%; Cl, 10.03%.

[参考例 152]

## 2-(1-ベンズチオフェン-3-イル) 酢酸メチル (I-152)

ベンゾ [b] チオフェン-3-酢酸 3.00 g (15.61 mmol) をベンゼン (90 ml) およびメタノール (30 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下にトリメチルシリルジアゾメタン (2規定  $n$ -ヘキサン溶液) 9.40 ml (18.73 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。 $n$ -ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1 v/v) の混合溶媒にて溶出し、標記化合物 3.40 g (定量的) を褐色油状物質として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 207 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.71 (3H, s), 3.87 (2H, s), 7.35 (1H, s), 7.34–7.42 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

## [参考例 153]

2-(1-ベンズチオフェン-3-イル) アセト酢酸メチル (I-153)

n-ブチルリチウム (1.56M n-ヘキサン溶液) 5.90 ml (3.78 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解させ、 $-20^{\circ}\text{C}$ にてジイソプロピルアミン 1.29 ml (9.21 mmol) を滴下した。同温にて15分間攪拌した後、反応液を $-40^{\circ}\text{C}$ に冷却し、2-(1-ベンズチオフェン-3-イル) 酢酸メチル (I-152) 2.00 g (9.70 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加え、同温にて1時間攪拌した。さらに無水酢酸 0.44 ml (4.61 mmol) を滴下し、室温に昇温しながら26.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1 v/v) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 731 mg (64%) をケト-エノール混合物・淡褐色油状物質として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 249 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.83 (3H, s), 3.64 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.34-7.41 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.85-7.88 (1H, m).

## [参考例 154]

2-(1-ベンズチオフェン-3-イル) -3-メチル-1-オキソ-1,5-ジヒドロピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-154)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 463 mg (2.94 mmol)、2-(1-ベンズチオフェン-3-イル) アセト酢酸メチル (I-153) 731 mg (2.94 mmol) および酢酸アンモニウム 454 mg (5.89 mmol) の混合物を $140-150^{\circ}\text{C}$ にて1時間加熱した。放冷後、水を加えクロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒



を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (20 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 614.5 mg (59%) を褐色非晶質固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 356 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 7.00-7.03 (1H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.69-8.72 (1H, m).

[参考例 155]

2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-155)

2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-メチル-1-オキソ-1, 5-ジヒドロピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-154) 614 mg (1.72 mmol) を塩化ホスホリル (6.10 ml) 中に 1 時間加熱還流した。放冷後、得られた反応液を氷水 (10 ml) に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、クロロホルムにて抽出し、不溶物をろ取した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物およびろ取した不溶物を少量のメタノールに溶解し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物 462 mg (72%) を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 374 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.29 (3H, s), 7.38 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.46 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.66 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

[実施例 128]

2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-1-[(3S)-3-(ジメチルア

ミノ) ピロリジニル] - 3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-  
4-カルボニトリル (#128)

2- (1-ベンゾチオフェン-3-イル) - 1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-155) 300 mg (0.80 mmol) をジメチルスルホキシド (6 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン 0.22 ml (1.60 mmol) および (3S) - ジメチルアミノピロリジン 0.12 ml (0.96 mmol) を加え、80℃にて3時間加熱撹拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-アセトン (2:1 v/v) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 141 mg (39%) を黄白色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 452 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.89 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.17 (3H, d,  $J=2.2$  Hz), 3.00-3.18 (7H, m), 7.39-7.46 (3H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.08-8.12 (2H, m).

IR (ATR): 2220, 1442, 1288 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 70.41%; H, 5.69%; N, 15.20%

実測値: C, 70.63%; H, 5.46%; N, 15.21%

[参考例156]

2- (1-ベンズフラン-3-イル) 酢酸メチル (I-156)

ヨウ化フェノール 10.00 g (23.34 mmol)、2,5-ジヒドロキシ-2,5-ジメトキシフラン 4.25 ml (35.02 mmol)、ジイソ

プロピルエチルアミン 7.96 ml (46.68 mmol) およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド 4.99 g (23.34 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、パラジウムジアセテート 100 mg (0.47 mmol) を加え、70℃にて6時間撹拌した。反応液を室温に戻し、ジエチルエーテルにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を精製することなく、ジクロロメタン (100 ml) に溶解させ、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 8.8 ml (70.12 mmol) を加え、室温にて19時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (8:1 v/v) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 3.97 g (89%) を褐色油状物質として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 191 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.72 (2H, s), 3.73 (3H, s), 7.24-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=0.7, 8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63 (d, 1H,  $J=0.7$  Hz).

[参考例 157]

## 2- (1-ベンズフラン-3-イル) アセト酢酸メチル (I-157)

水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁) 315 mg (7.87 mmol) をジメトキシエタン (8 ml) に溶解させ、触媒量の 15-クラウン-5 を加え、氷冷下に 2- (1-ベンズフラン-3-イル) 酢酸メチル (I-156) 500 mg (2.63 mmol) のジメトキシエタン溶液 (2 ml) を加え、同温にて20分間撹拌した。さらに酢酸エチル 1.28 ml (13.15 mmol) を滴下し、室温にて30分間撹拌した後、30分間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し

た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (8 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 290 mg (44%) をケト-エノール混合物・黄色油状物質として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 247 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>.

主成績体 (エノール体)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.15 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.95 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.22–7.56 (5H, m), 13.38 (1H, s).

副成績体 (ケト体)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.26 (1H, br), 1.29 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.24 (3H, s), 4.26 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 7.22–7.56 (4H, m), 7.83 (1H, s).

[参考例 158]

2-(1-ベンゾフラン-3-イル)-3-メチル-1-オキソ-1,5-ジヒドロピリド [1,2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-158)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 186 mg (1.19 mmol)、2-(1-ベンゾフラン-3-イル) アセト酢酸メチル (I-157) 275 mg (1.19 mmol) および酢酸アンモニウム 183 mg (2.37 mmol) の混合物を 150℃ にて 16 時間加熱した。放冷後、水を加えクロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (30 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 244 mg (61%) を褐色非晶質固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 340 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 7.15–7.42 (7H, m), 7.74 (1H, s), 8.72 (1H, d,

$J = 7.8 \text{ Hz}$ ).

[参考例 159]

2-(1-ベンゾフラン-3-イル)-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-159)

2-(1-ベンゾフラン-3-イル)-3-メチル-1-オキソ-1, 5-ジヒドロピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-158) 243 mg (0.72 mmol) を塩化ホスホリル (2.50 ml) に溶解させ 1 時間加熱還流した。放冷後、得られた反応液を氷水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を n-ヘキサン-酢酸エチル-エタノールにて再結晶精製して、標記化合物 188 mg (73%) を褐色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 358 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 7.31 (1H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ )

[実施例 129]

2-(1-ベンゾフラン-3-イル)-1-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#129)

2-(1-ベンゾフラン-3-イル)-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-159) 187 mg (0.52 mmol) をジメチルスルホキシド (3.70 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン 0.15 ml (1.10 mmol) および (3S)-ジメチルアミノピロリジン 86  $\mu$ l (0.68 mmol) を加え、90°C にて 5 時間加熱攪

拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物170mg(73%)を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 436 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40–2.30 (11H, br), 2.37 (3H, each), 3.00–3.30 (3H, br), 7.26–7.47 (4H, m), 7.57 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.64–7.68 (2H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (ATR): 2220, 1298, 1090, 742 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·0.75H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 72.22%; H, 5.95%; N, 15.60%

実測値: C, 72.13%; H, 5.67%; N, 15.47%

#### [参考例160]

##### 2-(1-ベンズフラン-2-イル)アセト酢酸メチル (I-160)

水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル懸濁)216mg(5.36mmol)および15-クラウン-5(1滴)をジメトキシエタン(6.8ml)に溶解させ、氷冷下にジャーナル オブ メディシナルケミストリー、第32巻、522頁(1989年)を参考にして合成した2-(1-ベンズフラン-2-イル)酢酸メチル340mg(1.79mmol)のジメトキシエタン溶液(3.4ml)を滴下した。同温にて20分間攪拌した後、酢酸メチル0.72ml(8.94mmol)を加え、17時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(20:1 v/v)の混合溶媒で溶出し、標記化合物218mg(52%)を淡



黄色油状物質として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 233 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.06 (3H, s), 3.75 (3H, d,  $J=0.7$  Hz), 6.60 (1H, s), 7.20–7.29 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 13.38 (1H, s).

[参考例161]

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-4-カルボニトリル (I-161)

2-(1-ベンズチオフェン-3-イル) アセト酢酸メチル 217 mg (0.94 mmol)、(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 147 mg (0.94 mmol) および酢酸アンモニウム 144 mg (1.87 mmol) の混合物を 140–150°C にて 5 時間加熱した。放冷後、水を加えクロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (40 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、粗体の 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチル-1-オキソ-1, 5-ジヒドロピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 101 mg (0.30 mmol) を褐色油状物質として得た。得られた化合物を塩化ホスホリル (1 ml) に溶解し、1 時間加熱還流した。放冷後、反応液を氷水 (10 ml) に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、クロロホルムにて抽出した。不溶物をろ去し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサネ-酢酸エチル (2 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 45 mg (42%) を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 358 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.61 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.36–7.48 (4H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.66 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.72

(1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

[実施例 130]

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル]-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#130)

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-3-メチルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-161) 44mg (0.12mmol) をジメチルスルホキシド (2ml) に懸濁させ、トリエチルアミン 36 $\mu$ l (0.26mmol) および (3S)-ジメチルアミノピロリジン 20 $\mu$ l (0.16mmol) を加え、90℃にて8時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をプレパラティブシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (15:1 v/v) の混合溶媒で溶出し、酢酸エチル-n-ヘキサンにて再結晶精製して、標記化合物 15mg (28%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 436 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.88 (1H, br), 2.09 (6H, s), 2.10 (1H, br), 2.51 (3H, s), 2.60-3.60 (5H, br), 6.86 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.32-7.42 (2H, m), 7.56 (1H, dt,  $J=1.0, 8.3\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=1.0, 7.1\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, ddd,  $J=0.7, 1.5, 8.3\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, br).

IR (ATR): 2225, 1500, 1442, 1255  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·0.5H<sub>2</sub>Oとして

理論値：C, 72.95%; H, 5.90%; N, 15.75%

実測値：C, 73.32%; H, 5.69%; N, 15.49%

[参考例162]

$\alpha$ -(フラン-2-イル)-アセト酢酸エチル (I-162)

2,5-ジメトキシ-2,5-ジヒドロフラン1.22 ml (10.0 mmol)、アセト酢酸エチル1.26 ml (10.0 mmol) のジクロロメタン/ジエチルエーテル (1:1 v/v, 80 ml) 溶液にジクロロ亜鉛ジエチルエーテル錯体のジクロロメタン溶液4.55 ml (2.2 M, 10.0 mmol) を滴下した。系内を窒素置換後密栓し、室温にて18時間攪拌した。ジエチルエーテルを加えた後、反応溶液を水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサノ-酢酸エチル (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物281 mg (14%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.97 (3H, s), 4.21 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.20 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, s), 13.36 (1H, s) .

[参考例163]

2-(フラン-2-イル)-3-メチル-1-オキソ-1H,5H-ピリド [1,2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-163)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル226 mg (1.43 mmol)、 $\alpha$ -(フラン-2-イル)-アセト酢酸エチル (I-162) 281 mg (1.43 mmol) および酢酸アンモニウム221 mg (2.87 mmol) の混合物を140-150°Cにて3時間加熱した。冷後、クロロホルムを加えて水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (93:7 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。

これをアセトニトリルで洗浄後ろ取して標記化合物 102 mg (25%) を淡緑色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 290 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.42 (3H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=3.4$  Hz, 1.7 Hz), 6.65 (1H, dd,  $J=3.4$  Hz, 0.7 Hz), 7.38–7.42 (1H, m), 7.52–7.58 (2H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=1.7$  Hz, 0.7 Hz), 7.31–7.37 (1H, m), 8.58 (1H, d,  $J=8.1$  Hz).

[参考例 164]

1-クロロ-2-(フラン-2-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-164)

前述の 2-(フラン-2-イル)-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-163) 100 mg (0.346 mmol) を塩化ホスホリル (2 ml) 中 90 分間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水、クロロホルムを加え、混合液を攪拌しながら 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を、水層が pH 10 以上になるまで加えた。さらに 30 分間攪拌し、有機層をクロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を少量のジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取し、標記化合物 86.0 mg (81%) を淡黄緑色結晶として得た (これは分割、精製せず、次の反応に用いた)。

MS (EI)  $m/z$  : 308 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[実施例 131]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(フラン-2-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#131)

1-クロロ-2-(フラン-2-イル)-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-164) 61.5 mg (0.20

mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 懸濁液に (3S) -ジメチルアミノピロリジン 50.8  $\mu$ l (0.40 mmol) およびトリエチルアミン 83.6  $\mu$ l (0.60 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80 °Cにて3.5時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をジメチルスルホキシドに溶解し分取逆相HPLC (溶出溶液: 水-アセトニトリル) にて精製し、粗製の標記化合物を得た。これを薄相シリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (95:5 v/v) の混合溶媒で展開して標記化合物 46.5 mg (60%) を得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取して標記化合物 24.6 mg (32%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 386 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.79 (1H, brs), 2.12 (8H, brs), 2.34 (3H, s), 2.76 (1H, brs), 3.14 (2H, m), 6.70-6.74 (2H, m), 7.43 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, s), 8.31 (1H, m).

IR (ATR) : 2777, 1626, 1581, 1469, 758 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>Oとして

理論値: C, 71.67%; H, 6.01%; N, 18.17%

実測値: C, 71.45%; H, 5.89%; N, 17.64%

#### [参考例 165]

##### $\alpha$ -(チオフェン-2-イル)-アセト酢酸エチル (I-165)

ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム 240 mg (60% wt, 6.00 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (10 ml) に、2-チオフェンアセト酢酸エチル 1.22 ml (10.0 mmol) を、系内を窒素置換して0°Cにて加えた。室温にて2時間攪拌したのち、無水酢酸 944  $\mu$ l (10.0 mmol)

を0℃にて滴下した。反応溶液を80℃にて3時間加熱還流した。冷後、ジエチルエーテルを加え、反応溶液を攪拌しながら0℃にて1N塩酸を加えた。有機物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(4:1 v/v)の混合溶媒で溶出して標記化合物441mg(42%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.07 (3H, s), 2.17 (1H, s), 4.20 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.97-7.02 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

[参考例166]

3-メチル-1-オキソ-2-(チオフェン-2-イル)-1H, 5H-ピリド

[1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-166)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル327mg (2.08mmol)、 $\alpha$ -(チオフェン-2-イル)-アセト酢酸エチル (I-165) 441mg (2.08mmol) および酢酸アンモニウム320mg (4.16mmol)の混合物を140-150℃にて30分間加熱した。冷後、クロロホルムを加えて水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(9:1 v/v)の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。これを酢酸エチルで洗浄後ろ取して標記化合物234mg(37%)を赤紫色粉末として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 306 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 7.12-7.15 (1H, m), 7.39 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.53-7.58 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

[参考例167]



1-クロロ-3-メチル-2-(チオフェン-2-イル)ピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-167)

前述の3-メチル-1-オキソ-2-(チオフェン-2-イル)-1H, 5H-ピリド [1, 2-A] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-166) 234 mg (0.767 mmol) を塩化ホスホリル (4 ml) 中12時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、残留物に氷水、クロロホルムを加え、混合液を攪拌しながら1規定水酸化ナトリウム水溶液を、水層がpH 10以上になるまで加えた。さらに30分間攪拌し、有機層をクロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を少量のジイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物246 mg (99%) を黄色結晶として得た (これは分割、精製せず、次の反応に用いた)。

MS (EI) m/z : 324 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.52 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J=3.4 Hz, 5.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J=7.3, 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.5 Hz).

[実施例132]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(チオフェン-2-イル)-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#132)

1-クロロ-3-メチル-2-(チオフェン-2-イル)ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル246 mg (0.75 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン145 μl (1.14 mmol) およびトリエチルアミン211.8 μl (1.52 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて2時間加熱した。冷後、生じた結晶をエタノールで洗浄し、粗製の標記化合物を得た。

これをエタノールで再結晶し、標記化合物 170 mg (56%) を黄色結晶として得た。濾液から再度エタノールで再結晶を行い、さらに標記化合物を 9.4 mg (3%) を得た。

MS (EI)  $m/z$  : 402 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.72 (1H, brs), 2.08 (8H, brs), 2.35 (3H, s), 2.76 (1H, brs), 3.15-3.59 (4H, m), 7.22 (1H, d,  $J=3.42$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=3.42$  Hz, 5.14 Hz), 7.42 (1H, t,  $J=7.70$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=7.70$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=5.14$  Hz), 8.08 (1H, m).

IR (KBr) : 2777, 1591, 1491, 1471, 1444  $cm^{-1}$ .

元素分析値 :  $C_{23}H_{23}N_5S$  として

理論値 : C, 68.80%; H, 5.77%; N, 17.44%; S, 7.99%

実測値 : C, 68.79%; H, 5.75%; N, 17.41%; S, 8.12%.

#### [実施例 133]

1-[(3S)-メチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#133)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8) 318 mg (1.00 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 懸濁液に (3S)-メチルアミノピロリジン 128  $\mu$ l (1.20 mmol) およびトリエチルアミン 278  $\mu$ l (2.00 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80℃にて3.5時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下

留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (98 : 2 v/v → 95 : 5 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。エタノール-ジエチルエーテルで結晶を洗浄して標記化合物 140 mg (37%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 381 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40–3.80 (7H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, br s), 7.20–7.40 (3H, m), 7.41–7.65 (4H, m), 8.00 (1.5H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.25–8.40 (0.5H, m).

IR (ATR) : 2222, 1622, 1587, 1468, 1441  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

理論値 : C, 74.68%; H, 6.14%; N, 18.14%

実測値 : C, 74.94%; H, 6.05%; N, 18.17%

#### [実施例 134]

1-[(3S)-N-シクロプロピルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#134)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8) 318 mg (1.00 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 懸濁液に (3S)-N-シクロプロピルアミノピロリジンニトリフリオ酢酸塩 461 mg (1.30 mmol) およびトリエチルアミン 696  $\mu\text{l}$  (5.00 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°C にて 5 時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (99 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。エタノールで結晶を洗浄して標記

化合物 190 mg (47%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 407 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.25–0.50 (4H, m), 1.30–3.80 (8H, m), 2.30 (3H, s), 7.18–7.32 (4H, m), 7.40–7.60 (3H, m), 7.98–8.05 (1.5H, m), 8.20–8.30 (0.5H, m).

IR (ATR) : 2222, 1624, 1591, 1469, 1441  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 : C, 75.79%; H, 6.24%; N, 17.00%

実測値 : C, 76.05%; H, 6.18%; N, 17.05%

#### [実施例 135]

1-(2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-8-イル)-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#135)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (C1-1) 318 mg (1.00 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 懸濁液に 2-第3級ブトキシカルボニル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン (2.00 mmol 相当) およびトリエチルアミン 500  $\mu\text{l}$  を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°Cにて20時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して主生成物を得た。これに濃塩酸を加え室温にて10分間攪拌後、飽和水酸化ナトリウム水溶液および飽和重曹水にて液性をアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メ

タノール (95 : 5 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。  
エタノールで結晶を洗浄して標記化合物 290 mg (71%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 407 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20–4.00 (12H, m), 2.30 (3H, s), 7.15–7.40 (3H, m), 7.40–7.60 (4H, m), 7.95–8.03 (1.5H, m), 8.80–9.15 (0.5H, m) .

IR (ATR) : 2211, 1622, 1587, 1498, 1475, 1436  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5$  として

理論値 : C, 76.63%; H, 6.18%; N, 17.19%

実測値 : C, 76.42%; H, 6.18%; N, 17.21%

#### [実施例 136]

1-[(3S, 4S)-4-ヒドロキシメチル-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#136)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8) 318 mg (1.00 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 懸濁液に (3S, 4S)-3-第3級ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチルピロリジン (1.5 mmol 相当) およびトリエチルアミン 500  $\mu\text{l}$  を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°Cにて15時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (98 : 2 v/v) の混合溶媒で溶出して主生成物を得た。これに濃塩酸 (9 ml) を加え室温にて10分間攪拌後、氷冷下、飽和水酸化ナトリウム水溶液および飽和重曹水にて液性をアルカ

リ性とした後、クロロホルムで抽出した。これをアセトニトリル (20 ml)、テトラヒドロフラン (8 ml) の混合溶媒に溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.5 ml、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム 150 mg (2.39 mmol) および酢酸 500  $\mu$ l を加え室温で30分間攪拌した。37%ホルムアルデヒド水溶液 0.5 ml およびシアノトリヒドロほう酸ナトリウム 150 mg (2.39 mmol) を再び加えた後、室温でさらに6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。エタノール-ジエチルエーテルで結晶を洗浄して標記化合物 140 mg (33%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 425 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00–4.50 (14H, m), 2.26 (3H, s), 7.21–7.40 (3H, m), 7.50–7.65 (4H, m), 7.86–8.30 (1H, br s), 8.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (ATR): 2217, 1625, 1591, 1466, 1442  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 72.62%; H, 6.45%; N, 16.29%

実測値: C, 72.29%; H, 6.37%; N, 16.31%

#### [参考例 168]

2-フルオロ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-168)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 629 mg (4.00 mmol)、2-フルオロアセト酢酸エチルエステル 502  $\mu$ l (4.00 mmol) および酢酸アンモニウム 617 mg (8.00 mmol) の混合物を 120°C にて 20 分間加熱した。冷後、水を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次



いでアセトニトリルを加え洗浄後、結晶をろ取り標記化合物 613mg (64%) を無色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 241 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.34 (3H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.32–7.39 (1H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 8.52 (1H, dd,  $J=0.7, 8.0\text{ Hz}$ ), 13.62 (1H, brs).

IR (ATR) : 2212, 1670, 1595, 1533, 1464  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 169]

1-クロロ-2-フルオロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-169)

2-フルオロ-3-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-168) 591mg (2.45 mmol) を塩化ホスホリル (8ml) 中5時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、得られた残留物に氷水を加えクロロホルム-メタノール (95 : 5 v/v) の混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をエタノール-ジエチルエーテルで洗浄して標記化合物 521mg (82%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 259 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.62 (3H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dt,  $J=1.0, 7.1\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dt,  $J=1.0, 7.3\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ).

IR (ATR) : 2235, 1489, 1448  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 137]

2-フルオロ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#137)

1-クロロ-2-フルオロ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-169) 236 mg (0.91 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 288  $\mu$ l (2.27 mmol) およびトリエチルアミン 417  $\mu$ l (3.00 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、60℃にて3時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール (95:5 v/v) にて展開) にて分離精製して粗製の標記化合物を得た。エタノール-ジエチルエーテルで結晶を洗浄して標記化合物 200 mg (65%) を黄色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 337 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.05–2.17 (1H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.64 (3H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 3.01–3.09 (1H, m), 3.42–3.50 (1H, m), 3.51–3.72 (3H, m), 7.35–7.39 (1H, m), 7.55 (1H, dt,  $J=1.2, 8.3\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) .

IR (ATR) : 2225, 1633, 1599, 1508, 1479, 1442  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5$  として

理論値 : C, 67.46%; H, 5.97%; N, 20.76%

実測値 : C, 67.27%; H, 5.94%; N, 20.81%

#### [実施例 138]

3-クロロ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フルエニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#138)

ジャーナル オブ ヘテロサイクリックケミストリー、第25巻、1087頁  
(1988年) 記載の方法により合成した1, 3-ジクロロ-3-フェニルピリ  
ド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル 138 mg (0.4  
1 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液に (3S) -ジ  
メチルアミノピロリジン 155  $\mu$ l (1.22 mmol) およびトリエチルアミ  
ン 200  $\mu$ l を加えた。系内を窒素置換後密栓し、60°Cにて15分間加熱した  
。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和  
重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒  
を減圧下留去し、得られた残留物をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタ  
ノール (97:3 v/v) にて展開) にて分離精製して粗製の標記化合物  
を得た。エタノールで結晶を洗浄して標記化合物 50 mg (29%) を黄色結晶  
として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 415 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-3.80 (7H, m), 2.  
13 (6H, s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38-7.  
43 (1H, m), 7.50-7.61 (4H, m), 7.90-8.  
08 (2H, m) .

IR (ATR): 2235, 1622, 1583, 1471, 144  
1  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_5$ として

理論値: C, 69.31%; H, 5.33%; N, 16.84%

実測値: C, 69.08%; H, 5.27%; N, 16.93%

#### [実施例 139]

3-クロロ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェ  
ニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチルエス  
テル (#139)

ジャーナル オブ ヘテロサイクリックケミストリー、第25巻、1087頁  
(1988年) 記載の方法により合成した1, 3-ジクロロ-3-フェニルピリ

ド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 200 mg (0.52 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 79  $\mu$ l (0.62 mmol) およびトリエチルアミン 209  $\mu$ l (1.50 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、60°Cにて4時間、80°Cにて8時間加熱した(途中、(3S)-ジメチルアミノピロリジンを79  $\mu$ l追加)。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) にて展開) にて分離精製して粗製の標記化合物を得た。イソプロピルエーテルから再結晶して標記化合物 70 mg (29%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 462 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.85-2.45 (3H, m), 2.12 (6H, s), 2.80-3.65 (4H, m), 4.60 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.28-7.35 (3H, m), 7.48-7.56 (4H, m), 7.90-8.18 (2H, m).

IR (ATR): 1730, 1618, 1587, 1537, 1477, 1442  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ として

理論値: C, 67.45%; H, 5.88%; N, 12.10%

実測値: C, 67.20%; H, 5.89%; N, 12.03%

#### [実施例 140]

3-クロロ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (#140)

3-クロロ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (#139) 84 mg (0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml

) 溶液に水酸化リチウム (1水和物) 20 mg (0.48 mmol) を溶解した水溶液 (1 ml) を加えた後、室温にて4日間撹拌した (途中、エタノール (1 ml)、水 (1 ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を追加)。濃塩酸を用いて反応液の液性を中性としてクロロホルム-メタノール (95 : 5 v/v) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をエタノール-ジエチルエーテルで洗浄して標記化合物 50 mg (63%) を無色結晶として得た。

MS (EI) m/z : 434 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.85–3.50 (13H, m),  
7.20–7.60 (7H, m), 7.72–8.20 (2H, m).

IR (ATR) : 1620, 1587, 1508, 1473, 1444  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

理論値 : C, 64.93%; H, 5.45%; N, 12.62%  
; Cl, 7.99%

実測値 : C, 64.97%; H, 5.38%; N, 12.49%  
; Cl, 8.06%.

#### [実施例 141]

3-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール (#141)

3-クロロ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (#139) 367 mg (0.79 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 200 mg を加えた後、同温にて10分間撹拌した。反応液に水 (200  $\mu\text{l}$ )、15%水酸化ナトリウム水溶液 (600  $\mu\text{l}$ ) および水 (200  $\mu\text{l}$ ) を加えた後、室温にて10分間撹拌した。不溶物をろ去しろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を得られた残留物をプレパラティブ TLC (クロロホルム-メタノール (97 : 3 v/v

）にて展開）にて分離精製して標記化合物 20 mg（6%）を淡黄色結晶として得た。

HRMS (EI)  $m/z$ : 420.1729 (Calcd for  $C_{24}H_{25}ClN_4O$  420.9345).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.86–2.02 (2H, m), 2.12 (6H, brs), 2.40–3.15 (2H, m), 3.22–3.36 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.20–7.28 (3H, m), 7.45–7.55 (4H, m), 7.85–8.18 (2H, m).

[参考例 170]

2-アミノ-3-ニトロ安息香酸 エチルエステル (I-170)

水酸化カリウム 40 g (0.71 mol) と水 (180 ml) より調整した水溶液に氷冷下、臭素 4.11 ml (80.2 mmol) およびジャーナル オブ メディシナルケミストリー、第 43 巻、4084 頁 (2000 年) 記載の方法により合成した 2-カルバモイル-3-ニトロ安息香酸 16.1 g (76.4 mmol) を加えた後、60℃にて 4 時間加熱した。室温で放冷した後、析出物を少量の水で洗浄しろ去した。ろ去した析出物は水に溶解し、濃塩酸で pH 4 に調整し、析出した結晶をろ取した (2-アミノ体、I-170'-1)。ろ液を濃塩酸で pH 4 に調整し析出した結晶を水洗後ろ取した (2-アミノ体、I-170'-2)。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去し残留物を得た (2-アミノ体、I-170'-3)。このようにして得た 2-アミノ体 (I-170'-1, I-170'-2, I-170'-3) を合わせて、濃硫酸 15 ml 存在下エタノール (400 ml) 中、10 日間加熱還流した。冷後、エタノールを減圧下留去し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 5% 炭酸カリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去して標記化合物 10.5 g (65%) を黄色結晶として得た。炭酸カリウム水溶液は、氷冷下、濃塩酸を加え液性を酸性とし酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去して 2-アミノ-3-ニトロ安息香酸 (I-170') 3.07 g (22%)



を得た。

MS (EI)  $m/z$  : 210 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) ,  
4.37 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) , 6.65 (1H, dd,  $J=7.8, 8.6\text{ Hz}$ ) ,  
8.25 (1H, dd,  $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$ ) , 8.37 (1H, dd,  $J=1.7, 8.3\text{ Hz}$ ) .

IR (ATR) : 1687, 1618, 1574, 1558, 1516, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例 171]

2, 3-ジアミノ安息香酸エチルエステル (I-171)

2-アミノ-3-ニトロ安息香酸エチルエステル (I-170) 1.39 g (6.61 mmol) のエタノール (150 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素触媒 (水分量 50%、1 g) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温にて 4 時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して粗製の標記化合物 1.09 g (91%) を茶色油状物として得た。これはそのまま、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) ,  
3.32 (1H, brs) , 4.33 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) ,  
5.56 (1H, brs) , 6.60 (1H, dd,  $J=7.6, 8.3\text{ Hz}$ ) ,  
6.84 (1H, dd,  $J=1.5, 7.6\text{ Hz}$ ) ,  
7.49 (1H, dd,  $J=1.5, 8.3\text{ Hz}$ ) .

[参考例 172]

2-シアノメチルー1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (I-172)

2, 3-ジアミノ安息香酸エチルエステル (I-171) 1.08 g (5.99 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液にシアノ酢酸 561 mg (6.60 mmol) 、 1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1.38 g (7.20 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 810 mg (6.00 mmol) を加えた後、室温にて 4 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水 (50 ml) を加え、クロロホルムで抽出し

た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を酢酸（30 ml）中1時間加熱還流した。冷後、酢酸を減圧下留去し、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をエタノールで洗浄し結晶をろ取して標記化合物768 mgを無色結晶として得た。母液の溶媒を減圧下留去して得られた残留物をエタノールージエチルエーテルで結晶化しろ取して標記化合物216 mgを無色結晶として得た。合わせて984 mg（72%）得た。

MS (EI)  $m/z$  : 229 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42–1.48 (3H, m), 4.16 (2H, s), 4.41–4.50 (2H, m), 7.32–7.42 (1H, m), 7.95 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.65 (1H, brs).

IR (ATR) : 2268, 1678, 1599, 1552, 1531  $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例173]

4-シアノ-3-メチル-1-オキシ-2-フェニル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルエステル (I-173)

2-シアノメチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (I-172) 501 mg (2.18 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル451 mg (2.18 mmol) および酢酸アンモニウム337 mg (4.37 mmol) の混合物を140–150°Cにて30分間加熱した。冷後、水を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリルを加え洗浄後、結晶をろ取し標記化合物607 mg (75%) を淡黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 371 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.50 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.36 (3H, s), 4.53 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),

7. 27–7. 30 (2H, m), 7. 36–7. 49 (4H, m),  
8. 08 (1H, dd,  $J=1. 2$ , 8. 1 Hz), 8. 93 (1H,  
dd,  $J=1. 0$ , 8. 1 Hz).

IR (ATR) : 2206, 1655, 1614, 1433, 1367  
 $\text{cm}^{-1}$ .

[参考例174]

4-シアノ-1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルエステル (I-174)

4-シアノ-3-メチル-1-オキソ-2-フェニル-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルエステル (I-173) 585 mg (1. 58 mmol) を塩化ホスホリル (6 ml) 中3時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をエタノール-ジイソプロピルエーテルで洗浄して標記化合物 588 mg (96%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$  : 389 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 54 (3H, t,  $J=7. 1$  Hz),  
, 2. 43 (3H, s), 4. 58 (2H, q,  $J=7. 1$  Hz),  
7. 27–7. 30 (2H, m), 7. 45 (1H, t,  $J=8. 6$   
Hz), 8. 30 (1H, d,  $J=7. 6$  Hz), 8. 78 (1H,  
dd,  $J=1. 0$ , 8. 6 Hz).

IR (ATR) : 2225, 1697, 1616, 1579, 1533,  
1489, 1460, 1419  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例142]

4-シアノ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルエステル (#142)

4-シアノ-1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベ

ンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルエステル (I-174) 571 mg (1.46 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 279  $\mu$ l (2.20 mmol) およびトリエチルアミン 408  $\mu$ l (2.93 mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、80°Cにて8時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。エタノールで結晶を洗浄して標記化合物 335 mg (49%) を淡黄色結晶として得た。母液およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製において不純物を含むフラクションを合わせてプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール (97:3 v/v) にて展開) にて分離精製して標記化合物 266 mg (39%) を淡黄色結晶として得た (合計収量 601 mg (88%))。

MS (EI)  $m/z$ : 467 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.80-2.40 (3H, m), 2.12 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.70-3.65 (4H, m), 4.58 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.20-7.33 (2H, m), 7.37 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.50-7.60 (3H, m), 8.05-8.40 (1H, m), 8.23 (1H, dd,  $J=1.0, 7.6\text{ Hz}$ ).

IR (ATR): 2222, 1724, 1699, 1617, 1576, 1525, 1471, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ として

理論値: C, 69.77%; H, 7.43%; N, 15.65%

実測値: C, 69.48%; H, 7.45%; N, 15.38%

#### [実施例 143]

4-シアノ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メ  
チル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-6-カルボン酸  
(#143)

4-シアノ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メ  
チル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-6-カルボン  
酸 エチルエステル (#142) 266mg (0.57mmol) をテトラヒド  
ロフラン-エタノール (1:1 v/v) の混合溶媒 (10ml) に溶解し、1  
規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加えた後、室温にて2.5時間攪拌し  
た。1規定塩酸にて液性をpH7に調整し水を加えた後、クロロホルムで抽出し  
た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留  
去し、得られた残留物をエタノールで洗浄後ろ取して標記化合物140mg (5  
6%) を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 439 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-3.70 (7H, m), 2.  
16 (6H, s), 2.35 (3H, s), 7.34-7.43 (3H  
, m), 7.51-7.60 (3H, m), 8.10-8.50 (2H  
, m).

IR (ATR): 2222, 1741, 1617, 1587, 152  
9, 1491, 1468, 1423  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 69.63%; H, 5.84%; N, 15.61%

実測値: C, 69.99%; H, 5.67%; N, 15.86%

[実施例144]

6-ヒドロキシメチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]  
]-3-メチル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-  
カルボニトリル (#144)

4-シアノ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メ  
チル-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-6-カルボン

酸（#143）153mg（0.35mmol）をテトラヒドロフラン（5ml）懸濁液にトリエチルアミン84 $\mu$ l（0.60mmol）およびクロロ炭酸エチル57 $\mu$ l（0.60mmol）を加えた後、室温にて2時間撹拌した。反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム50mgおよび水（1ml）を加え同温にて10分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール-水（20:3:1 v/v/v）の下層で溶出後、クロロホルム-メタノール（98:2 v/v  $\rightarrow$  97:3 v/v  $\rightarrow$  95:5 v/v）の混合溶媒で溶出して粗製の標記化合物を得た。イソプロピルエーテルで結晶を洗浄して標記化合物30mg（20%）を黄色結晶として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 425 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30–3.80 (7H, m), 2.31 (3H, s), 2.43 (6H, s), 4.21 (1H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 5.22 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.20–7.38 (4H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.50–7.80 (3H, m).

IR (ATR): 2222, 1622, 1587, 1467, 1407  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.41%; H, 6.59%; N, 15.79%

実測値: C, 70.31%; H, 6.66%; N, 15.39%

#### [参考例175]

1-[(7S)-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプト-5-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-175)

1-クロロ-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-8) 750mg (2.36mmol) のジメチ



ルスルホキシド (8 ml) 溶液に、(7 S) - (第三級ブトキシカルボニル) アミノ-5-アザスピロ [2, 4] ヘプタン 551 mg (2.60 mmol) およびトリエチルアミン 658  $\mu$ l (4.72 mmol) を加え、90°Cにて3時間加熱した。冷後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-アセトン (10 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 1.11 g (95%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 494 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.41-1.04 (4H, m), 1.48 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.70-4.03 (5H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.53-7.67 (5H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.12-8.26 (1H, m).

[実施例 145]

1 - [(7 S) - アミノ-5-アザスピロ [2, 4] ヘプト-5-イル] - 3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#145)

氷冷下、1 - [(7 S) - (第三級ブトキシカルボニル) アミノ-5-アザスピロ [2, 4] ヘプト-5-イル] - 3-メチル-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-175) 1.11 g (2.25 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を滴下し室温にて2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し残留物をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した。有機層を分取後、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗製結晶をジエチルエーテル-メタノールにて洗浄し標記化合物 855 mg (97%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 394 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.23 (1H, m), 0.35 (1H, m), 0.47 (1H, m), 0.77 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.77–3.31 (5H, m), 7.37–7.42 (4H, m), 7.51–7.58 (5H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, m).

IR (ATR) : 3054, 2992, 2919, 2816, 2217, 1623, 1589, 1486, 1463, 1442, 1297  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 :  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

理論値 : C, 72.97%; H, 6.12%; N, 17.02%

実測値 : C, 73.26%; H, 6.23%; N, 16.56%

#### [実施例 146]

1-[(7S)-ジメチルアミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプト-5-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#146)

氷冷下、1-[(7S)-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプト-5-イル]-3-メチル-2-フェニルピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#145) 750mg (1.91mmol) およびホルムアルデヒド液 (37%) 3.0ml のメタノール (10ml) 混合液に、水素化シアノホウ素ナトリウム 360mg (5.71mmol) を徐々に加えた後、酢酸 0.2ml (3.49mmol) を滴下した。室温にて30分間攪拌後、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (20:1 v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 614mg (76%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 422 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.44–1.03 (4H, m), 2.0

3 (3 H, s), 2.30 (6 H, s), 2.70–4.00 (5 H, m), 7.28–7.36 (2 H, m), 7.48–7.57 (5 H, m), 8.01 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.26 (1 H, m).

IR (ATR): 2219, 1623, 1589, 1461, 1442  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 76.12%; H, 6.51%; N, 16.44%

実測値: C, 75.80%; H, 6.36%; N, 16.33%

[参考例176]

3-メチルベンゼン-1, 2-ジアミン (I-176)

2-メチル-6-ニトロアニリン 8.50 g (55.9 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素触媒 (水分量 51.5%) 4.0 g を加え、常圧の水素雰囲気下、室温にて 4 時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して粗製の標記化合物 6.64 g (97%) を黒色結晶として得た。これはそのまま、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3 H, s), 3.35–3.40 (4 H, m), 6.62–6.68 (3 H, m).

[参考例177]

2-シアノメチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール (I-177)

氷冷下、3-メチルベンゼン-1, 2-ジアミン (I-176) 3.32 g (27.2 mmol)、シアノ酢酸 2.78 g (27.2 mmol) およびトリエチルアミン 5.69 ml (40.8 mmol) のジクロロメタン溶液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 6.26 g (32.6 mmol) を加えた。室温に戻し 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.37 g (2.74 mmol) を加えた後、同温にて 21 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留

物を酢酸エチルーイソプロピルエーテルで固化させ、アミド化合物 1.84 g を粗製褐色結晶として得た。本化合物を酢酸 (30 ml) に溶かし 4 時間加熱還流した。冷後、酢酸を減圧留去した。残留物をクロロホルムで希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して粗製の標記化合物を得た。イソプロピルエーテルで結晶を洗浄して標記化合物 666 mg (14%) を褐色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 172 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 and 2.52 (total 3H, each s), 4.34 and 4.35 (total 2H, each s), 7.00 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.28 and 7.41 (total 1H, each d,  $J=7.8$  Hz), 12.51 and 12.59 (total 1H, each brs).

[参考例 178]

2-ブチルー3, 6-ジメチルー1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-178)

2-シアノメチルー4-メチルー1H-ベンズイミダゾール (I-177) 666 mg (3.89 mmol)、2-n-ブチルアセト酢酸エチルエステル 763  $\mu$ l (3.89 mmol) および酢酸アンモニウム 600 mg (7.78 mmol) の混合物を 130-140°C にて 1 時間加熱した。冷後、水を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリルを加え洗浄後、結晶をろ取り標記化合物 810 mg (71%) を褐色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 293 ( $M$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.32-1.46 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.58-2.59 (2H, m), 7.22 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 13.19 (1H, brs).

s) .

[参考例 179]

2-ブチル-1-クロロ-3, 6-ジメチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-179)

2-ブチル-3, 6-ジメチル-1-オキソ-1H, 5H-ピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-178) 810mg (2.76mmol) を塩化ホスホリル (4ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去した後、得られた残留物に氷を加え過剰の塩化ホスホリルをつぶした。析出した結晶をろ取り水洗した後、乾燥し標記化合物 844mg (98%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 312 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.01 (3H, t,  $J=7.1$ Hz), 1.48-1.60 (4H, m), 2.73 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.83-2.87 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=7.4$ Hz), 8.42 (1H, d,  $J=8.8$ Hz) .

[実施例 147]

2-ブチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3, 6-ジメチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#147)

2-ブチル-1-クロロ-3, 6-ジメチルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-179) 312mg (1.00mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 懸濁液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 140  $\mu$ l (1.10mmol) およびトリエチルアミン 278  $\mu$ l (2.00mmol) を加えた。系内を窒素置換後密栓し、120℃にて3時間加熱した。冷後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (50 : 1 v/v) で溶出し

標記化合物 263 mg (68%) を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 390 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.02 (3H, brs), 1.47–1.64 (4H, m), 2.15 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.39 (1H, m), 2.56–2.65 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.92–3.75 (5H, m), 7.22 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.81–7.91 (1H, m).

IR (ATR) : 2954, 2861, 2815, 2767, 2221, 1621, 1589, 1482, 1454, 1407 cm<sup>-1</sup>

元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>として

理論値 : C, 74.00%; H, 8.02%; N, 17.98%

実測値 : C, 73.79%; H, 7.99%; N, 17.91%

#### [参考例180]

##### 3-ブロモフェニル酢酸メチルエステル (I-180)

3-ブロモフェニル酢酸 25 g (116 mmol) のジクロロメタン (580 ml) 溶液にメタノール 9.4 ml (232 mmol) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.15 g (1.2 mmol) を加え氷冷後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド 26.8 g (140 mmol) を加え徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌した。反応液を塩酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物 27.3 g (定量的) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.60 (2H, s), 3.70 (3H, s), 7.16–7.23 (2H, m), 7.39–7.45 (2H, m).

#### [参考例181]

##### イソフタル酸モノベンジルエステル (I-181)



イソフタル酸 16.6 g (100 mmol) のメタノール (200 ml) 懸濁液に水 (20 ml) とトリエチルアミン 14.1 ml (101 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (250 ml) に溶解しベンジルブロミド 13.1 ml (110 mmol) を加え 100°C で 2 時間撹拌した。放冷後、反応液に 5% 重曹水を加え酢酸エチルで 2 回洗浄後、水槽を 6 規定塩酸で pH 6.0 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物 7.0 g (27%) を白色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 257 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.40 (2H, s), 7.32–7.58 (6H, m), 8.28–8.32 (2H, m), 8.79 (1H, s).

[参考例 182]

#### 3-シアノフェニル酢酸メチルエステル (I-182)

窒素雰囲気下、3-ブロモフェニル酢酸メチルエステル (I-180) 26.1 g (114 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (300 ml) 溶液にシアン化亜鉛 8.4 g (71.3 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム 5.0 g (4.3 mmol) を加え、90°C で 2 時間撹拌した。反応液に 2 規定アンモニア水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を 2 規定アンモニア水で 1 回、飽和食塩水で 3 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し n-ヘキサン-酢酸エチル (9:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 15.8 g (79%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.66 (2H, s), 3.72 (3H, s), 7.26–7.59 (4H, m).

[参考例 183]

#### 3-エトキシカルボニルメチル安息香酸ベンジルエステル (I-183)

イソフタル酸モノベンジルエステル (I-181) 6.36 g (24.8 mmol) のジクロロメタン (80 ml) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミドを 3

滴加えた後、オキザリクロリド 1.1 ml (12.6 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、褐色油状物質として 3-クロロカルボニル安息香酸ベンジルエステルを得た。

ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 ca. 2.10 g (49.8 mmol) (N-メチル-N-ニトロソパラトルエンスルホンアミド 15.0 g から調製) を -10°C に冷却し、3-クロロカルボニル安息香酸ベンジルエステル 1.7 g (6.2 mmol) のベンゼン (20 ml) 溶液を 30 分かけて滴下後、徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、黄色結晶として 3-ジアゾメチルカルボニル安息香酸ベンジルエステルを得た。

3-ジアゾメチルカルボニル安息香酸ベンジルエステルのエタノール (40 ml) 溶液を 55°C に加温し、酸化銀 (960 mg) を 15 分毎に 160 mg に分割して加えた後、さらに同温度で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液にクロロホルム (40 ml) を加え、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (15 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 1.31 g (71%) を無色透明油状物質として得た。

MS (FAB) m/z : 399 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz),  
3.66 (2H, s), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz),  
5.36 (2H, s), 7.34-7.51 (7H, m), 7.99 (2H, m).

[参考例 184]

(3, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸メチルエステル (I-184)

(3, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 5.0 g (29.0 mmol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液にエタノール 10 ml と 4-(ジメチルアミノ) ピリジン 354 mg (2.90 mmol) を加え氷冷後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド 6.68 g (34.9 mmol) を加え徐々に室温まで昇温させながら 22 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルと 1 規定塩酸を加え、分取した有機層を飽和重曹水

、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物 27.3 g (定量的) を淡黄色油状物質として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 201 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) ,  
3.59 (2H, s) , 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) ,  
6.67–6.87 (3H, m) .

[参考例 185]

2-(3-シアノフェニル)-3-オキソブタン酸メチルエステル (I-185)

(3-シアノフェニル) 酢酸メチルエステル (I-182) 8.75 g (50 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を  $-30^\circ\text{C}$  に冷却し、2 mmol / 1 リチウム N, N-ジイソプロピルアミドのヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液 25 ml (50 mmol) を 25 分かけて滴下した。同温度で 1 時間半攪拌後、塩化アセチル 1.2 ml (16 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を 30 分かけて滴下し、同温度で 2 時間半攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (15 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物と出発物質 (DFK-3) の混合物 (8.0 g) を黄色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 218 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[参考例 186]

2-(1-エトキシカルボニル-2-オキソプロピル) 安息香酸ベンジルエステル (I-186)

3-エトキシカルボニルメチル安息香酸ベンジルエステル (I-183) 5.5 g (18.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を  $-40^\circ\text{C}$  に冷却し、2 mmol / 1 リチウム N, N-ジイソプロピルアミドのヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液 9.3 ml (18.6 mmol) を 15 分かけて滴下した。同温度で 1 時間半攪拌後、塩化アセチル 1.3 ml (1

8. 5 mm o 1) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を 30 分かけて滴下し、同温度で 3 時間半撈拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (15 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物と出発物質 (I-183) の混合物 (4.5 g) を黄色油状物として得た。

MS (FAB) m/z : 341 (M+1)<sup>+</sup>.

[参考例 187]

2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-オキソブタン酸エチルエステル (I-187)

2-(3, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸エチルエステル (I-184) 2.00 g (10.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を -30°C に冷却し、2 mmol/l リチウム N, N-ジイソプロピルアミドのヘプタネ-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液 5.0 ml (10.0 mmol) を 5 分かけて滴下した。同温度で 30 分間半撈拌後、塩化アセチル 711 μl (10.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 30 分かけて滴下し、同温度で 2 時間半撈拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (20 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 1.90 g (78%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15-1.32 (3H, s), 1.58 (0.62H, s), 1.88 (1H, s), 2.23 (0.2H, s), 3.59 (1.2H, s), 4.12-4.28 (2H, m), 6.64-6.94 (3H, m).

[参考例 188]

2-(3-メトキシフェニル)-3-オキソブタン酸メチルエステル (I-188)

60%油状水素化ナトリウム6.66g (166mmol)の無水テトラヒドロフラン(200ml)懸濁液を0℃に冷却し、(3-メトキシフェニル)酢酸メチルエステル25.0g (139mmol)の無水テトラヒドロフラン(200ml)溶液を40分掛けて滴下後、室温で2時間攪拌した。室温で酢酸メチル16.5ml (208mmol)を添加して一晩攪拌後、70℃の油浴中にて更に1時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ後、1規定塩酸にて酸性にした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1 v/v)で溶出する部分から標記化合物21.3g (69%)を黄色油状物質として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 223 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.86 and 2.18 (3H, s each), 3.68, 3.57 and 3.80 (6.5H, s each), 6.70-6.93 (3H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 13.0 (0.5 H, s).

[参考例189]

2-(3-シアノフェニル)-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-189)

2-ベンズイミダゾイルアセトニトリル1.2g (7.5mmol)、2-(3-シアノフェニル)-3-オキソブタン酸メチルエステル (I-185) 4.0g (I-182との混合物)、および酢酸アンモニウム1.2g (16mmol)の混合物を油浴中140-150℃の油浴中にて2時間半加熱攪拌した。放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v)で溶出する部分から標記化合物0.78g (30%)を黄褐色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 325 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 7.36 (1H, m), 7.53 (2H, m), 7.64 (2H, m), 7.



8.1 (2H, m), 8.51 (1H, m).

[参考例190]

3-(4-シアノ-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸ベンジルエステル(I-190)

2-ベンズイミダゾイルアセトニトリル2.0g (13mmol)、3-(1-エトキシカルボニル-2-オキソプロピル)安息香酸(I-186)4.5g (I-183との混合物)、および酢酸アンモニウム1.3g (17mmol)の混合物を140-150℃の油浴中にて2時間半加熱攪拌した。放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v)で溶出する部分から標記化合物1.87g (32%)を薄茶色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 434 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.20 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.30-7.63 (10H, m), 7.63 (1H, s), 7.95 (1H, m), 8.52 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 13.65 (1H, brs).

[参考例191]

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル(I-191)

2-ベンズイミダゾイルアセトニトリル531mg (3.38mmol)、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-オキソブタン酸エチルエステル(I-187)900mg (3.72mmol)、および酢酸アンモニウム547mg (7.10mmol)の混合物を140-150℃の油浴中にて1時間半加熱攪拌した。放冷後、水とアセトニトリルを加えて析出した結晶を濾取した後、メタノール(ca. 100 ml)に溶解した。活性炭処理後、濾液を約6mlまでに減圧濃縮した。生成した結晶を濾取、減圧乾燥して標記化合物228mg (20%)を茶褐色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 336 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.25 (3H, s), 6.98-



7.08 (2H, m), 7.17–7.28 (1H, m), 7.34–7.40 (1H, m), 7.50–7.60 (2H, m), 8.53 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 13.7 (0.7H, brs).

[参考例192]

2-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-192)

2-ベンズイミダゾイルアセトニトリル1.00g (6.36mmol)、2-(3-メトキシフェニル)-3-オキソブタン酸メチルエステル (I-188) 2.12g (9.54mmol)、および酢酸アンモニウム547mg (7.10mmol)の混合物を140–150℃の油浴中にて2時間半加熱撹拌した。放冷後、水を加えて析出した結晶を濾取した後、アセトニトリルにて洗浄した。濾取した結晶を減圧乾燥して標記化合物1.60g (76%)を灰紫色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 330 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.79–6.88 (2H, m), 6.89–6.95 (1H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.48–7.58 (2H, m), 8.53 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 13.6 (0.6H, brs).

[参考例193]

1-クロロ-2-(3-シアノフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-193)

2-(3-シアノフェニル)-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-189) 0.65g (2.0mmol)、塩化ホスホリル (10.0ml)の懸濁液を加熱還流下3時間撹拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物983mg (定量的)を黄褐色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 343 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.55 (3H, s), 7.72–8.05 (7H, m), 8.93 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ).

[参考例194]

3-(1-クロロ-4-シアノ-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸ベンジルエステル (I-194)

3-(4-シアノ-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸ベンジルエステル (I-190) 1.8 g (4.2 mmol)、塩化ホスホリル (20.0 ml) の懸濁液を加熱還流下3時間攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物 1.94 g (定量的) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.26–7.70 (9H, m), 8.00 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

[参考例195]

1-クロロ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-195)

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-191) 200 mg (0.596 mmol)、塩化ホスホリル (5.0 ml) の懸濁液を加熱還流下3時間攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物 219 mg (定量的) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 7.21–7.30 (2H, m), 7.42–7.51 (2H, m), 7.63–7.74 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

## [参考例 196]

1-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-196)

2-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-1-オキソベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-192) 1.70 g (5.16 mmol)、塩化ホスホリル (37 ml) 懸濁液を加熱還流下 1.5 時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物 1.69 g (94%) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.81 (1H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=2.4, 8.1\text{ Hz}$ ), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.58-7.64 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

## [実施例 148]

2-(3-シアノフェニル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (#148)

1-クロロ-2-(3-シアノフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-193) 300 mg (0.88 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 ml) 溶液にトリエチルアミン 0.28 ml (2.0 mmol) と (3S)-ジメチルアミノピロリジン 0.13 ml (1.0 mmol) を加え、70-80°C 油浴中にて 4 時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 204 mg (49%) を黄褐色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 421 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.79–3.49 (7H, br), 2.15 (6H, d,  $J=4.8$  Hz), 2.22 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.57 (3H, m), 7.72 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.99 (2H, m).

IR (KBr) : 2866, 2227, 1623, 1588, 1497, 1469, 1300  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 : C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

理論値 : C, 71.21%; H, 5.98%; N, 19.16%

実測値 : C, 71.00%; H, 5.54%; N, 18.84%

#### [実施例 149]

3-[4-シアノ-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]安息香酸ベンジルエステル (#149)

3-(1-クロロ-4-シアノ-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸ベンジルエステル (I-194) 1.9 g (4.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10.0 ml) 溶液にトリエチルアミン 1.26 ml (9.0 mmol) と (3S)-ジメチルアミノピロリジン 0.57 ml (4.5 mmol) を加え、70–80°C油浴中に5時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 1.69 g (77%) を黄褐色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 530 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.77–3.49 (7H, br), 2.01 (6H, s), 2.29 (3H, s), 5.40 (2H, m), 7.32–7.57 (8H, m), 7.65 (1H, m), 8.0

0 (3H, m), 8.22 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

IR (KBr): 2867, 2221, 1712, 1623, 1588, 1472, 1269  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 74.21%; H, 5.94%; N, 13.11%

実測値: C, 74.14%; H, 5.88%; N, 13.06%

### [実施例150]

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (#150)

1-クロロ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-195) 200mg (0.565mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にトリエチルアミン150 $\mu\text{l}$  (1.13mmol) と (3S)-ジメチルアミノピロリジン86 $\mu\text{l}$  (678mmol) を加え、80-90 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中にて9時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1~98:2 v/v) で溶出する部分から標記化合物170mg (70%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 432 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54-1.65 (m, overlapped with  $\text{H}_2\text{O}$  peak), 2.08-2.20 (7H, m), 2.34 (3H, s), 2.60-3.70 (5H, brm), 6.80-6.88 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.95-8.07 (2H, m).

IR (KBr): 3040, 2982, 2955, 2868, 282

3, 2778, 2222, 1621, 1592, 1499, 1464,  
4, 1443, 1410, 1352  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 68.87%; H, 5.43%; N, 16.06%

実測値: C, 68.82%; H, 5.27%; N, 16.00%

### [実施例151]

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(3メトキシフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (#151)

1-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-196) 1.59 g (4.57 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (32 ml) 溶液にトリエチルアミン 1.27 ml (9.14 mmol) と (3S)-ジメチルアミノピロリジン 638  $\mu\text{l}$  (5.03 mmol) を加え、80-90°C油浴中にて1.5時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1~100:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 1.84 g (94%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 426 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.5-2.2 (3H, br), 2.14 and 2.15 (6H, each), 3.33 (3H, s), 2.8-3.6 (4H, br), 3.97 (3H, s), 6.79 (1H, brs), 6.84 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, dd,  $J=2.7, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.50-7.56 (1H, m), 7.8-8.2 (1H, brs), 8.01 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).



IR (KBr) : 2948, 2866, 2770, 2221, 1589, 1474, 1442, 1298  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.41%; H, 6.59%; N, 15.79%

実測値: C, 70.45%; H, 6.11%; N, 15.68%

[実施例152]

3-[4-シアノー-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]安息香酸(#152)

3-[4-シアノー-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]安息香酸ベンジルエステル(#149) 1.4 g (2.6 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン-クロロホルム (1:1:2 v/v/v) 混合液 (60 ml) に溶解し、5 %パラジウム炭素触媒 (0.84 g) を加え、6気圧 (初圧) の水素雰囲気下にて1時間攪拌した。反応終了時、一部結晶が析出していたため、メタノールと水を加え溶解後、濾過し濾液を減圧濃縮した。残渣を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、不溶物をメンブランフィルターで濾去後、濾液を1規定塩酸でpH=7にした後、減圧濃縮した。得られた残渣をODSカラム (30%メタノール-0.1%酢酸水溶液~80%メタノール-0.1%酢酸水溶液) を用いて精製し、減圧濃縮後、標記化合物の酢酸塩 305 mg (26%) を黄色結晶として得た。

HRMS (FAB)  $m/z$  : 440.2083 (Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$  440.2087).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.85 (3H, s), 1.94 (s), 2.19 (6H, s), 1.68-3.86 (br), 7.34 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (2H, m), 7.97 (4H, m).

IR (KBr) : 2874, 2223, 1706, 1624, 159

0, 1474, 1299  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ として

理論値: C, 67.32%; H, 5.85%; N, 14.02%

実測値: C, 67.63%; H, 5.86%; N, 14.59%

[実施例153]

3-[4-シアノー-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-  
3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-N  
, N-ジメチルベンズアミド (#153)

3-[4-シアノー-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-  
 -3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]安息香酸  
 (#152) 44mg (0.1mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド  
 (5ml) 溶液にトリエチルアミン84 $\mu$ l (0.6mmol)、1-ヒドロ  
 キシベンゾトリアゾールハイドレート27mg (0.2mmol)、ジメチルア  
 ミン塩酸塩41mg (0.5mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-  
 3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド58mg (0.3mmol) を加え  
 、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムにて溶解、有  
 機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾  
 過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、  
 クロロホルム-メタノール (20:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物  
 40mg (85%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 467 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-3.38 (br), 2.13  
 and 2.14 (6H, s, each), 2.28, 2.29 and  
 2.30 (3H, s, each), 3.07 and 3.15 (6  
 H, brs, each), 7.32 (3H, m), 7.57 (3H,  
 m), 7.99 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 2948, 2360, 2222, 1636, 149  
 8, 1472, 1300, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O・1.5H<sub>2</sub>Oとして

理論値：C, 68.13%; H, 6.74%; N, 17.03%

実測値：C, 68.49%; H, 6.31%; N, 16.66%

[実施例154]

2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (#154)

1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-カルボニトリル (#151) 1.53 g (3.60 mmol) のクロロホルム-アセトニトリル-トルエン (3:1:1 v/v/v) 混合溶液 (150 ml) にヨウ化トリメチルシリル 5.12 ml (36.0 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。翌日原料が析出していたため 60°C に加温して 6.5 時間攪拌した (加温しても溶媒を追加しても溶けなかった)。反応液をメタノールに注ぎ、よく振り混ぜた後、減圧濃縮した。飽和重曹水とチオ硫酸ナトリウムを添加し、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール (50:1~100:3~10:1 v/v) で溶出する部分から得られた分画を減圧濃縮し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール (100:1~100:3~10:1 v/v) で溶出する部分から橙色固体 147 mg (10%) を得た。得られたサンプルは両性イオンになっていると思われたため、4 規定塩酸-1,4-ジオキサンで処理後、濃縮し、ジエチルエーテルで懸濁濾取、乾燥して標記化合物を橙色固体として得た。

HRMS (FAB) m/z : 412.2176 (Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ON<sub>5</sub> 412.2137).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.80-3.95 (7H, br), 2.50 (3H, s), 2.75 (3H, brs), 2.87 (3H,

b r s), 6.93 (2H, b r s), 7.03–7.07 (1H, m), 7.47–7.52 (1H, m), 7.75–7.96 (3H, m), 8.10–8.45 (1H, b r s).

[参考例197]

2-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アセトニトリル (I-197)

2,3-ジアミノピリジン10.0g (89.8mmol)、シアノ酢酸エチル15.4ml (135mmol)の混合物を180–190℃の油浴中にて25分間加熱攪拌した。室温までに冷却後、反応混合物にジエチルエーテル、酢酸エチル、およびメタノールを加え、生じた結晶を濾取した。濾取した結晶を60–70℃にてN,N-ジメチルホルムアミド (ca. 400 ml)に溶解した後、活性炭処理を行った。濾過後、濾液を減圧濃縮して淡褐色固体を得た。この固体を加温したメタノール (ca. 15000ml)に溶解し、活性炭処理、濾過後、濾液を約200mlまで減圧濃縮した。析出した結晶を濾取、減圧乾燥して標記化合物8.42g (59%)を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 159 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.42 (2H, s), 7.18–7.26 (1H, m), 7.85–8.06 (1H, m), 8.24–8.42 (1H, m), 12.78–12.94 (0.3H, b r s), 13.10–13.30 (0.5H, b r s).

[参考例198]

7-n-ブチル-8-メチル-6-オキソジピリド [1,2-a;2',3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-198)

2-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アセトニトリル (I-197) 2.45g (13.2mmol)、エチル2-アセチルヘキサノエート2.45g (13.2mmol)、および酢酸アンモニウム2.02g (26.2mmol)の混合物を140–150℃の油浴中にて1時間過熱攪拌した。反応混合物を室温までに冷却後、水とアセトニトリルを加え、析出した結晶を濾取した後、加温したN,N-ジメチルホルムアミド-メタノール (1:4 v

／v) 混合溶液 (c a. 500 ml) に溶解後、室温に冷却した。析出した結晶を濾取、メタノール、ジエチルエーテルにて洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 2 . 33 g (66%) を緑色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 281 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.90 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.26-1.48 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50-2.62 (m), 2.82-2.95 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 8.36-8.41 (1H, m), 8.78-8.83 (1H, m).

[参考例 199]

8-メチル-7-(2-メチルチアゾール-4-イル)-6-オキシジピリド [1, 2-a; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-199)

2-(3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) アセトニトリル (I-197) 500 mg (3.16 mmol)、エチル 2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-3-オキシブチレート (I-127) 790 mg (3.48 mmol)、および酢酸アンモニウム 487 mg (6.32 mmol) の混合物を 140-150°C の油浴中にて 1 時間過熱攪拌した。反応混合物を室温までに冷却後、水とメタノールを加え、析出した結晶を濾取した後、メタノール、ジエチルエーテルにて洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 688 mg (68%) を茶褐色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 322 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.31 (3H, s), 2.69 (3H, s), 7.33-7.38 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J=7.9$  Hz).

[参考例 200-201]

8-メチル-6-オキシ-7-フェニルジピリド [1, 2-a; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-200)、7-メチル-9-オキシ

－8－フェニルジピリド [1, 2-a ; 3', 2'－d] イミダゾール－6－カルボニトリル (I-201) の混合物

2－(3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－2－イル) アセトニトリル (I-197) 3.20 g (20.2 mmol)、エチル 2－フェニルアセトアセテート 4.58 g (22.2 mmol)、および酢酸アンモニウム 3.11 g (40.3 mmol) の混合物を 140－150℃ の油浴中にて 1 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温までに冷却後、水とアセトニトリルを加え、析出した結晶を濾取した後、減圧乾燥して標記化合物 (I-200 と I-201 の混合物) 5.52 g (91%) を黄色固体として得た。本成績体は、分離精製することなく、次の反応に使用した。

MS (FAB)  $m/z$  : 301 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[参考例 202]

7-n-ブチル－6－クロロ－8－メチルジピリド [1, 2-a ; 2', 3'－d] イミダゾール－9－カルボニトリル (I-202)

7-n-ブチル－8－メチル－6－オキシジピリド [1, 2-a ; 2', 3'－d] イミダゾール－9－カルボニトリル (I-198) 500 mg (1.78 mmol)、塩化ホスホリル 7 ml (75.0 mmol) 懸濁液を加熱還流下 3.5 時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加えた後、次いで、飽和炭酸ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え、攪拌した。有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解した。活性炭処理後、濾過し、熱メタノールにて洗浄後、合わせた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を減圧濃縮、乾燥して標記化合物 158 mg (30%) を茶色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 299 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.03 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.45－1.66 (4H, m), 2.74 (3H, s), 7.35－7.43 (1H, m), 8.83－8.92 (2H, m).

[参考例 203]

6－クロロ－8－メチル－7－(2－メチルチアゾール－4－イル) ジピリド [



1, 2-a ; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-203)  
]

8-メチル-7-(2-メチルチアゾール-4-イル)-6-オキソジピリド  
 [1, 2-a ; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-199) 300mg (0.99mmol)、塩化ホスホリル (30ml) 懸濁液を加  
 熱還流下3.5時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら  
 加えた後、次いで、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物をろ取した。  
 これを水洗後、減圧下乾燥して粗製の標記化合物を得た。これはそのまま次の反  
 応に用いた。

MS (FAB)  $m/z$  : 340 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[参考例204-205]

6-クロロ-8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2', 3'-d]  
] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-204) および9-クロロ-7-メ  
チル-8-フェニルジピリド [1, 2-a ; 3', 2'-d] イミダゾール-6  
-カルボニトリル (I-205)

8-メチル-6-オキソ-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-200) と7-メチル-9-オキ  
 ソ-8-フェニルジピリド [1, 2-a ; 3', 2'-d] イミダゾール-6-  
 カルボニトリル (I-201) の混合物5.50g (18.3mmol)、塩化  
 ホスホリル (77ml) 懸濁液を加熱還流下5時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮  
 し、残渣に氷水を注意しながら加えた後、次いで、10%重曹水およびメタノー  
 ルを加え、攪拌した。析出した結晶を濾取後、シリカゲルクロマトグラフィーに  
 付し、クロロホルム-メタノール (100:1~50:1 v/v) 溶出部から  
 標記化合物 (I-205) 532mg (9.1%) を黄色固体として、および標  
 記化合物 (I-204) 3.28g (56%) を黄色固体として各々得た。

I-204:

MS (FAB)  $m/z$  : 319 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.45 (3H, s), 7.22-7.  
 38 (3H, overlapped with CHCl<sub>3</sub> peak),

7.50–7.63 (3H, m), 8.80 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.7 Hz), 8.88 (1H, dd,  $J=1.5$ , 4.5 Hz)

I-205:

HRMS (FAB)  $m/z$ : 319.0747 (Calcd for  $C_{18}H_{12}N_4Cl$  319.0750).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 7.22–7.32 (2H, overlapped with  $CHCl_3$  peak), 7.50–7.63 (4H, m), 8.36 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.4 Hz), 8.60 (1H, dd,  $J=1.5$ , 4.5 Hz)

[参考例206]

2,3-ジアミノ-4-メチルピリジン (I-206)

2-アミノ-4-メチル-3-ニトロピリジン 15.0 g (97.9 mmol) の酢酸 (300 ml) 溶液に 5%パラジウム炭素触媒 (水分 50%) 7.5 g を添加し、常圧の水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。濾過、減圧濃縮後、残渣を 10%炭酸ナトリウム水溶液で溶解し減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-メタノール (3:1 v/v) 混合溶液にて溶解し不溶物を濾過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20:1 v/v) で溶出する部分から桃褐色固体を得た。 $^1H$ -NMR より酢酸の残存が確認されたため、再度 10%炭酸ナトリウム水溶液に溶解後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過後、濾液を減圧濃縮、乾燥して標記化合物 8.13 g (67%) 黄褐色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 124 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 6.46 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.27 (2H, t,  $J=5.4$  Hz).

[参考例207]

[7-メチル-2-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン)-2-イル]アセトニトリル (I-207)

2, 3-ジアミノ-4-メチルピリジン (I-206) 7.83 g (63.6 mmol) とシアノ酢酸エチル 10.1 ml (95.4 mmol) の混合物を 180-190°C 油浴中にて 25 分加熱攪拌した。反応混合物は溶解後、黒色タール状になり、放冷すると固化した。反応混合物をクロロホルム-メタノール (7 : 3 v/v) 混合溶液に溶解し、不溶物を濾過して減圧濃縮した。残渣をさらにシヨートシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (4 : 1 v/v) で溶出する部分を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄後、更にアセトニトリルで懸濁洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 7.16 g (66%) を黄褐色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 173 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s, overlapped with DMSO peak), 4.40 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.09-8.25 (1H, m), 12.8-13.2 (1H, m).

[参考例 208]

4, 7-ジメチル-9-オキソ-8-フェニルジピリド [1, 2-a; 3', 2'-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (I-208)

[7-メチル-2-(3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン) -2-イル] アセトニトリル (I-207) 3.0 g (16.7 mmol)、エチル 2-フェニルアセトアセテート 3.80 g (18.4 mmol)、および酢酸アンモニウム 2.58 g (33.5 mmol) の混合物を油浴中 140-150°C で 1 時間加熱した。反応混合物は約 20 分で固化した。放冷後、反応混合物を 2 回アセトニトリルにて懸濁洗浄後、濾取、減圧乾燥して標記化合物 4.21 g (80%) を黄土色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 315 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.13 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=4.5$  Hz).

## [参考例 209]

9-クロロ-4, 7-ジメチル-8-フェニルジピリド [1, 2-a ; 3', 2'-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (I-209)

4, 7-ジメチル-9-オキソ-8-フェニルジピリド [1, 2-a ; 3', 2'-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (I-208) 5.06 g (16.1 mmol)、塩化ホスホリル (100 ml) 懸濁液を加熱還流下 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加えた後、飽和重曹水に注いだ。クロロホルムで抽出し、分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をショートシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 4.48 g (84%) を黄橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.42 (3H, s), 2.85 (3H, s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 7.49-7.60 (3H, m), 8.46 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ).

## [参考例 210]

2-アミノ-6-メチル-3-ニトロピリジン (I-210)

2-アミノ-6-ピコリン 25.0 g (231 mmol) を、 $-15^\circ\text{C}$  に冷却下、非常に注意しながら濃硫酸 (100 ml) に溶解した。これを  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、硝酸 22.0 ml (60%,  $d=1.42$ , 347 mmol) を滴下した。滴下終了後、氷水浴を除き、発熱が終了後、反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷 (400 g) に投入後、4 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 4-5 に調整し、析出した析出物を濾取した後、熱湯で洗浄した。これを乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 7.60 g (22%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.37 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (2H, brs), 8.24

(1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ).

[参考例 211]

2, 3-ジアミノ-6-メチルピリジン (I-211)

2-アミノ-6-メチル-3-ニトロピリジン (I-210) 14.9 g (97.0 mmol) のメタノール (300 ml) 溶液に、5%パラジウム炭素触媒 (水分 50%) 7.50 g を添加し、常圧の水素雰囲気下、2時間室温で攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮、乾燥して標記化合物 11.8 g (定量的) を黄土色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.11 (3H, s), 4.38 (2H, brs), 5.26 (2H, brs), 6.18 (1H, d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ).

[参考例 212]

(5-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) アセトニトリル (I-212)

2, 3-ジアミノ-6-メチルピリジン (I-211) 11.8 g (96.0 mmol) とシアノ酢酸エチル 15.3 ml (144 mmol) の混合物を 180~190°C の油浴中にて 8 分間加熱攪拌した。反応混合物は溶解後、黒褐色固体になった。反応混合物を放冷後、メタノールを加えて懸濁洗浄し、濾取後、減圧乾燥して標記化合物 13.4 g (81%) を灰褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s, overlapped with DMSO peak), 4.34 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 12.9 (0.8H, brs).

[参考例 213]

6-ヒドロキシ-2, 8-ジメチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリルトリエチルアミン塩 (I-213)

(5-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) アセトニトリル (I-212) 13.8 g (80.4 mmol)、エチル 2-フェニルセ

トアセテート 18.2 g (88.4 mmol)、および酢酸アンモニウム 12.7 g (165 mmol) の混合物を 140–150°C の油浴中にて 50 分加熱攪拌した。反応混合物は約 15 分で固化した。放冷後、反応混合物に水を加え、懸濁洗浄し、濾過後、減圧乾燥して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム–メタノール–トリエチルアミン (30 : 1 : 1 v/v/v) で溶出する部分から得られた個体をジエチルエーテル洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 17.5 g (52%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.11 (9H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.13 (3H, s), 2.49 (3H, s, overlapped with DMSO peak), 3.34 (6H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.18–7.25 (3H, m), 7.30–7.35 (2H, m), 8.40 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).

[参考例 214]

6-クロロ-2, 8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-214)

6-ヒドロキシ-2, 8-ジメチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリルトリエチルアミン塩 (I-213) 10.0 g (24.1 mmol)、塩化ホスホリル (195 ml) の懸濁液を加熱還流下にて 6 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加えた後、10%炭酸ナトリウム水溶液で懸濁洗浄した。濾取、水洗後、減圧乾燥して標記化合物 7.97 g (定量的) を黄緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 2.79 (3H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.26–7.32 (2H, m), 7.50–7.61 (3H, m), 8.65 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

[実施例 155]

7-n-ブチル-6-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-8



－メチルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール－9－カルボニトリル (#155)

7－n－ブチル－6－クロロ－8－メチルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール－9－カルボニトリル (I-202) 158mg (0.529 mmol)、(3S)－ジメチルアミノピロリジン 72.5mg (0.635 mmol) のN, N－ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液にトリエチルアミン 140  $\mu$ l (1.06 mmol) を加え、80－90℃の油浴中にて6時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム－メタノール－トリエチルアミン (100 : 1 : 1 v/v/v) で溶出する部分から標記化合物 114mg (57%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 377 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.04 (3H, t, J=6.8 Hz),  
 1.47－1.66 (4H, m), 2.11－2.50 (8H, m),  
 2.59－2.73 (5H, m), 2.96－3.08 (1H, m),  
 3.14－3.75 (4H, m), 7.23－7.30 (1H, m),  
 8.14－8.53 (1H, m), 8.76－8.79 (1H, m).

IR (KBr) : 2955, 2867, 2818, 2764, 2225,  
 1622, 1590, 1566, 1526, 1499, 1466  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>として

理論値 : C, 70.18% ; H, 7.50% ; N, 22.32%

実測値 : C, 69.98% ; H, 7.52% ; N, 22.24%

[実施例156]

6－[(3S)－ジメチルアミノピロリジン－1－イル]－8－メチル－7－(2－メチルチアゾール－4－イル)ジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール－9－カルボニトリル (#156)

6－クロロ－8－メチル－7－(2－メチルチアゾール－4－イル)ジピリド

[1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-203) 74.6 mg (0.933 mmol)、(3S)-ジメチルアミノピロリジン 118  $\mu$ l (0.933 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液にトリエチルアミン 284  $\mu$ l (1.87 mmol) を加え、80-90 °Cの油浴中にて6時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、氷冷下にて注意深く10 %炭酸ナトリウム水溶液を注ぎ、析出した固体を濾取、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン (100 : 1 : 0.5 ~ 100 : 1 : 1 ~ 100 : 2 : 1 v/v/v) で溶出する部分から標記化合物 131 mg (34%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 418 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.50-1.70 (1H, overlapped with H<sub>2</sub>O peak), 1.70-1.90 (1H, m), 2.05-2.23 (7H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.75 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.86-3.44 (3H, m), 7.22-7.32 (2H, m, overlapped with CHCl<sub>3</sub> peak), 8.31 (1H, brm), 8.76 (1H, dd, J=1.5, 4.8 Hz).

IR (KBr) : 3404, 3081, 2979, 2950, 2868, 2820, 2773, 2224, 1618, 1588, 1567, 1492, 1464, 1404, 1368 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>S · 0.75 H<sub>2</sub>Oとして

理論値 : C, 61.30%; H, 5.73%; N, 22.75%

実測値 : C, 61.32%; H, 5.63%; N, 22.85%

#### [実施例 157]

6-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール-9-カルボニトリル (#157)

6-クロロ-8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d]  
 ] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-204) 470mg (1.47mmol)、  
 (3S)-ジメチルアミノピロリジン 202mg (1.77mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液にトリエチルアミン 390μl  
 (2.94mmol) を加え、80-90℃の油浴中にて6時間半攪拌した。  
 冷却後、析出した固体を濾取した後、加温したメタノールを加えて攪拌後、室温  
 にて静置した。結晶を濾取した後、クロロホルム-ジエチルエーテル系にて再結  
 晶精製、乾燥して標記化合物 223mg (27%) を黄色結晶として得た。

HRMS (FAB)  $m/z$  : 397.2177 (Calcd for  $C_{24}H_{25}N_6$  397.2141).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.96-2.25 (9H, m), 2.25-2.35 (4H, m), 2.55-3.70 (3H, brm), 7.20-7.35 (3H, m), 7.48-7.62 (3H, m), 8.10-8.50 (1H, brm), 8.74-8.78 (1H, m)

IR (KBr) : 2975, 2949, 2853, 2823, 2776, 2227, 1621, 1583, 1567, 1488, 1471, 1407, 1368  $cm^{-1}$ .

元素分析値 :  $C_{24}H_{24}N_6 \cdot 0.25H_2O$  として

理論値 : C, 71.89%; H, 6.16%; N, 20.96%

実測値 : C, 72.28%; H, 6.01%; N, 21.07%

#### [実施例 158]

8-メチル-6-[(3S)-メチルアミノピロリジン-1-イル]-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール-9-カルボニトリル (#158)

6-クロロ-8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d]  
 ] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-204) 2.50g (7.84mmol)、  
 (3S)-メチルアミノピロリジン 943mg (9.41mmol) の

N, N-ジメチルホルムアミド (150 ml) 溶液にトリエチルアミン 2.08 ml (15.7 mmol) を加え、80–90°C の油浴中にて 3.5 時間半撈拌した。冷却濃縮後、氷冷下にて 10% 炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。分取した有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (50 : 1 ~ 30 : 1 ~ 20 : 1 v/v)、次いでクロロホルム–メタノール–トリエチルアミン (20 : 1 : 1 v/v/v) で溶出する部分から淡褐色固体を得た。これを加温したメタノールにてスラリー撈拌後、室温に静置した。析出した結晶を濾取、減圧乾燥して標記化合物 2.03 g (54%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 383 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.40–2.00 (overlapped with H<sub>2</sub>O), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.60–3.60 (3H, brm), 7.19–7.35 (5H, m), 7.46–7.58 (2H, m), 8.75 (1H, dd,  $J = 1.5, 4.8$  Hz).

IR (KBr) : 3036, 2956, 2863, 2788, 2222, 1620, 1589, 1568, 1528, 1470, 1442, 1407 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> · 0.25 H<sub>2</sub>O として

理論値 : C, 71.39%; H, 5.86%; N, 21.72%

実測値 : C, 71.33%; H, 5.64%; N, 21.51%

#### [実施例 159]

6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a; 2' 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (#159)

6-クロロ-8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a; 2' 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-204) 500 mg (1.57 mmol)

o 1)、3-ヒドロキシピロリジン164mg (1.88mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液にトリエチルアミン417 $\mu$ l (3.14mmol) を加え、80-90°Cで5時間半攪拌した。冷却濃縮後、残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて攪拌した。析出した固体を濾取した後、加温したメタノール中にてスラリー攪拌した。析出した固体を濾取後、減圧乾燥して標記化合物181mg (31%) を黄色固体として得た。更に、上記の各濾液を合わせた後、減圧濃縮し、濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1~98:1~20:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物の2番晶281mg (39%) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 370 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.60-1.80 (2H, br m), 2.26 (3H, s), 2.45-2.80 (m, overlapped with DMSO peak), 4.14-4.23 (1H, m), 5.18 (1H, m), 7.32-7.58 (6H, s), 8.58-8.70 (2H, m).

IR (KBr) : 2930, 2869, 2222, 1619, 1589, 1568, 1529, 1472, 1442, 1409 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0.5H<sub>2</sub>Oとして

理論値 : C, 63.69%; H, 5.10%; N, 16.88%; Cl, 8.54%

実測値 : C, 63.39%; H, 4.76%; N, 16.69%; Cl, 9.46%.

#### [実施例160]

8-メチルー7-フェニルー6-(ピペラジーン-1-イル)ジピリド [1, 2-a; 2' 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (#160)

6-クロロ-8-メチルー7-フェニルジピリド [1, 2-a; 2' 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-204) 350mg (1.10mmol)

o 1)、無水ピペラジン473mg (5.49mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (35ml) 溶液にトリエチルアミン306 $\mu$ l (2.20mmol) を加え、80-90 $^{\circ}$ Cの油浴中にて50分間半撈拌した。冷却濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解後、有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) からクロロホルム-メタノール-トリエチルアミン (100:2:1 v/v/v) で溶出する部分から得られた固体をメタノールでスラリー撈拌し、濾取、減圧乾燥後に標記化合物285mg (70%) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 369 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD/CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.25 (3H, s), 2.55-2.63 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 8.72 (1H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz).  
IR (KBr) : 2936, 2226, 1620, 1478, 1367, 780 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O $\cdot$ 0.75H<sub>2</sub>Oとして

理論値: C, 69.18%; H, 5.67%; N, 22.00%

実測値: C, 69.44%; H, 5.39%; N, 21.95%

#### [実施例161]

8-メチルー7-フェニルー6-[(3S)-メチルピペラジン-1-イル]ジ  
ピリド[1, 2-a; 2' 3'-d]イミダゾール-9-カルボニトリル (#1  
61)

6-クロルー8-メチルー7-フェニルジピリド[1, 2-a; 2' 3'-d]  
]イミダゾール-9-カルボニトリル (I-204) 350mg (1.10mmol)、  
o 1)、(2S)-メチルピペラジン132mg (1.32mmol) のN, N



ージメチルホルムアミド (35 ml) 溶液にトリエチルアミン 306  $\mu$ l (2.20 mmol) を加え、80–90°C の油浴中にて9時間半攪拌した。更に、(2S) –メチルピペラジン 132 mg (1.32 mmol) を追加し、80–90°C の油浴中にて2.5時間半攪拌した。冷却濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解後、有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (50 : 1 ~ 20 : 1 v/v) からクロロホルム–メタノール–トリエチルアミン (100 : 5 : 3 v/v/v) で溶出する部分から得られた固体をメタノールでスラリー攪拌し、濾取、減圧乾燥後に標記化合物 255 mg (61%) を黄色固体として得た。

HRMS (FAB)  $m/z$  : 383.1989 (Calcd for  $C_{23}H_{22}N_6$  383.1984).

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD/CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.88 and 0.96 (3H, each,  $J=6.0$  Hz), 2.11 (1H, t,  $J=10.2$  Hz), 2.24 (3H, s), 2.50 (1H, dt,  $J=3.0, 11.7$  Hz), 2.90–3.00 (1H, m), 3.10–3.28 (4H, m), 7.26–7.40 (3H, m), 7.55–7.63 (3H, m), 8.72 (1H, dd,  $J=1.5, 4.8$  Hz), 8.98 (1H, dd,  $J=1.5, 8.1$  Hz).

IR (KBr) : 2947, 2855, 2229, 1475, 1365, 775  $cm^{-1}$ .

元素分析値 :  $C_{23}H_{22}N_6$  として

理論値 : C, 72.23%; H, 5.80%; N, 21.97%

実測値 : C, 71.95%; H, 5.74%; N, 21.61%

#### [実施例 162]

8-メチル-6-[3-(N-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-7-フエニルジピリド [1, 2-a; 2', 3'-d] イミダゾール-9-カルボニトリル (#162)

6-クロロ-8-メチル-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d]  
] イミダゾール-9-カルボニトリル (I-204) 600mg (1.88mmol)、3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) アゼチジン 461mg (2.07mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にトリエチルアミン 749 $\mu$ l (5.64mmol) を加え、80-90℃で6時間半攪拌した。冷却濃縮後、残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、不溶物を濾取、水洗後、減圧乾燥した。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1~50:1 v/v) で溶出する部分から8-メチル-6-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール-9-カルボニトリル 543mg (62%) を黄色固体として得た。

得られた8-メチル-6-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]-7-フェニルジピリド [1, 2-a ; 2' 3' -d] イミダゾール-9-カルボニトリル 510mg (1.09mmol) を氷冷下にて4規定塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (75ml) に加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。不溶物を濾取、減圧乾燥後、得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン (100:1:0~100:1:0.5~100:2:1 v/v/v) で溶出する部分から得られた個体を更にシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1~30:1~20:1~10:1~5:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 174mg (58%) を黄色固体として得た。

HRMS (FAB) m/z : 369.1820 (Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub> 369.1828).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.30 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.38-3.56 (3H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.36-7.43 (2H,

, m), 7.53–7.58 (3H, m), 8.40 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.4 Hz), 8.69 (1H, dd,  $J=1.8$ , 4.8 Hz).

IR (KBr): 3581, 3329, 2942, 2882, 2359, 2220, 1616, 1588, 1563, 1530, 1484, 1461, 1405, 1371  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.01%; H, 5.61%; N, 22.27%

実測値: C, 70.14%; H, 5.52%; N, 22.47%

### [実施例 163]

8-メチル-6-[3-(N,N-ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-7-フェニルジピリド[1,2-a;2'3'-d]イミダゾール-9-カルボニトリル (#163)

8-メチル-6-[3-(N-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-7-フェニルジピリド[1,2-a;2'3'-d]イミダゾール-9-カルボニトリル (#162) 130 mg (0.353 mmol)、36%ホルムアルデヒド水溶液 147  $\mu\text{l}$  (1.76 mmol) を無水テトラヒドロフラン-ジクロロメタン (1:1 v/v) 混合溶液 (20 ml) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 384 mg (1.76 mmol) を添加後、室温にて 140 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に 10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。分取した有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮、乾燥して標記化合物 116 mg (86%) を黄色固体として得た。

HRMS (FAB)  $m/z$ : 383.1973 (Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6$  383.1984).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.92–3.03 (1H, m), 3.45 (2H, dd,  $J=6.3$ , 8.7 Hz), 3.73 (2H, dd,  $J=6.9$ ,

8.7 Hz), 7.23–7.28 (1H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 7.49–7.60 (3H, m), 8.36 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.1 Hz), 8.75 (1H, dd,  $J=1.5$ , 4.8 Hz).

IR (KBr): 2971, 2944, 2820, 2770, 2219, 1618, 1589, 1564, 1529, 1485, 1460, 1406, 1373  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 71.39%; H, 5.86%; N, 21.72%

実測値: C, 71.50%; H, 5.79%; N, 21.73%

#### [実施例 164]

9-[ (3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-7-メチル-8-フェニルジピリド [1, 2-a; 3' 2'-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (#164)

9-クロロ-7-メチル-8-フェニルジピリド [1, 2-a; 3' 2'-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (I-205) 250 mg (0.748 mmol)、(3S)-ジメチルアミノピロリジン 119  $\mu\text{l}$  (0.941 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液にトリエチルアミン 390  $\mu\text{l}$  (2.94 mmol) を加え、80–90°Cの油浴中にて6時間半撈拌した。放冷濃縮後、残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え撈拌後、不溶物を濾取、水洗した後、減圧乾燥した。得られた個体をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン (100:1:0.5~100:2:0.5 v/v/v) で溶出する部分から標記化合物 234 mg (75%) を黄色固体として得た。

HRMS (FAB)  $m/z$ : 397.2154 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6$  397.2141).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72–1.82 (1H, m), 2.04–2.13 (7H, m), 2.36 (3H, s), 2.78–2.

9.6 (2H, m), 3.07–3.16 (1H, m), 3.34–3.45 (2H, m), 7.20–7.26 (2H, m), 7.43–7.55 (4H, m), 8.26 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.1 Hz), 8.49 (1H, dd,  $J=1.5$ , 4.8 Hz).

IR (KBr): 3051, 2974, 2958, 2864, 2819, 2767, 2219, 1623, 1578, 1527, 1489, 1470, 1441, 1416, 1392  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6$ として

理論値: C, 72.70%; H, 6.10%; N, 21.10%

実測値: C, 72.60%; H, 6.03%; N, 20.95%

#### [実施例165]

7-メチル-8-フェニル-9-(ピペラジン-1-イル)ジピリド[1, 2-a; 3', 2'-d]イミダゾール-6-カルボニトリル (#165)

9-クロロ-7-メチル-8-フェニルジピリド[1, 2-a; 3', 2'-d]イミダゾール-6-カルボニトリル (I-205) 80mg (0.251mmol)、無水ピペラジン25.9mg (0.301mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液にトリエチルアミン66.7 $\mu$ l (0.502mmol)を加え、80–90℃の油浴中にて5.5時間半撈拌した。冷却濃縮後、残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え撈拌後、不溶物を濾取後、水洗後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v)からクロロホルム-メタノール-トリエチルアミン(30:1:0~30:1:1 v/v/v)で溶出する部分から標記化合物51mg (55%)を黄色固体として得た。

HRMS (FAB)  $m/z$ : 369.1835 (Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6$  369.1828).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.40–2.90 (4H, brm), 3.00–3.50 (4H, brm), 7.19–7.28 (2H, m), 7.44–7.56 (4H, m), 8.2

8 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.1 Hz), 8.51 (1H, dd,  $J=1.5$ , 4.5 Hz).

IR (KBr): 3058, 2930, 2849, 2806, 2222, 1620, 1577, 1526, 1486, 1441, 1394, 1370, 1303  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.85%; H, 5.54%; N, 22.53%

実測値: C, 70.91%; H, 5.40%; N, 22.67%

### [実施例 166]

9-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-4,7-ジメチル-8-フェニルジピリド[1,2-a;3',2'-d]イミダゾール-6-カルボニトリル (#166)

9-クロロ-4,7-ジメチル-8-フェニルジピリド[1,2-a;3',2'-d]イミダゾール-6-カルボニトリル (I-209) 1.00 g (3.00 mmol)、(3S)-ジメチルアミノピロリジン 838  $\mu\text{l}$  (6.01 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液にトリエチルアミン 419  $\mu\text{l}$  (3.31 mmol) を加え、80-90°Cの油浴中にて2時間半撈拌した。放冷濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1~20:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 1.15 g (93%) を黄色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 411 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67-1.79 (1H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.76-2.96 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.09 (1H, dt,  $J=3.6$ , 8.7 Hz), 3.34-3.46 (2H, m), 7.22-7.29 (3H, m), 7.42-7.



5.4 (3H, m), 8.35 (1H, d,  $J=4.8$  Hz).

IR (KBr): 2940, 2855, 2770, 2219, 1618, 1593, 1507, 1357  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6$ として

理論値: C, 73.14%; H, 6.38%; N, 20.47%

実測値: C, 73.01%; H, 6.37%; N, 20.35%

### [実施例167]

6-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2,8-ジメチル-7-フェニルジピリド[1,2-a;2'3'-d]イミダゾール-9-カルボニトリル (#167)

6-クロロ-2,8-ジメチル-7-フェニルジピリド[1,2-a;2'3'-d]イミダゾール-9-カルボニトリル (I-214) 1.00 g (3.00 mmol)、(3S)-ジメチルアミノピロリジン 458  $\mu\text{l}$  (3.61 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液にトリエチルアミン 838  $\mu\text{l}$  (6.01 mmol) を加え、80-90°Cの油浴中にて6時間半撹拌した。冷却濃縮後、残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え撹拌後、不溶物を濾取後、水洗、減圧乾燥した。得られた個体をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1~50:1 v/v)、クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン (100:2:1 v/v/v) で溶出する部分から得られた個体をメタノール中スラリー撹拌後、濾取、減圧乾燥して標記化合物 1.03 g (84%) を黄緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-3.60 (7H, br), 2.13 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.74 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.24-7.35 (2H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 8.06-8.30 (1H, br m).

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 72.35%; H, 6.44%; N, 20.25%

実測値：C, 72.28%; H, 6.32%; N, 20.06%

[参考例 215]

2-ベンゾイルオキシ酢酸メチルエステル (I-215)

グリコール酸メチルエステル 4.5 g (50.0 mmol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液にトリエチルアミン 7.7 ml (55.0 mmol) を加えた後氷冷し、塩化ベンゾイル 6.00 ml (52.0 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後して標記化合物 11.3 g (定量的) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.46 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.10 (2H, m).

[参考例 216]

2-ベンゾイルオキシ酢酸 (I-216)

2-ベンゾイルオキシ酢酸メチルエステル (I-215) 9.70 g (50.0 mmol) のメタノール (125 ml) 溶液に水酸化リチウム一水和物 2.00 g (47.5 mmol) の水 (25 ml) 溶液を加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に水を加え溶解し、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を6規定塩酸にて酸性としジエチルエーテルで3回抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、標記化合物 11.3 g を白色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 181 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.92 (2H, s), 7.46 (2H, m), 7.61 (1H, m), 8.10 (2H, m), 8.36 (1H, br s).

[参考例 217]

4-ベンゾイルオキシ-3-オキソ-2-フェニル酪酸 エチルエステル (I-217)

2-ベンゾイルオキシ酢酸 (I-216) 2.34 g (13.0 mmol) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に -15°C にて トリエチルアミン 2.10 ml (15.0 mmol) および塩化ピバロイル 1.70 ml (14.0 ml) を加え、同温にて 1 時間攪拌し混合酸無水物を調製した。窒素雰囲気下、フェニル酢酸エチルエステル 2.30 g (14.0 mmol) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液を -40°C に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド 7.00 ml (14.0 mmol) を加え同温で 2 時間攪拌後、上記調製した混合酸無水物の溶液を滴下し、徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し n-ヘキサン-酢酸エチル (10:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 1.98 g (47%) を黄色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 327 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.09-1.27 (m), 3.93 (m), 4.22 (m), 4.77 (s), 4.88 (s), 5.00 (s), 5.60 (s), 7.24-7.62 (m), 7.95-8.07 (m), 13.05 (s).

[参考例 218]

3-ベンゾイルオキシメチル-1-ヒドロキシ-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-218)

(2-ベンズイミダゾリル) アセトニトリル 500 mg (3.20 mmol)、4-ベンゾイルオキシ-3-オキソ-2-フェニル酪酸エチルエステル (I-217) 980 mg (3.00 mmol)、および酢酸アンモニウム 500 mg (6.50 mmol) の混合物を 140-150°C の油浴中にて 1 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温までに冷却後、水とアセトニトリルを加え、析出した結晶を濾取した後、減圧乾燥して標記化合物 322 mg (26%) を黒褐色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 420 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.17 (s), 7.32–7.69 (m), 7.91 (m), 8.56 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 13.82 (b r s).

[参考例 219]

3-ベンゾイルオキシメチル-1-クロロ-2-フェニルピリド [1, 2-a]  
ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-219)

3-ベンゾイルオキシメチル-1-ヒドロキシ-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-218) 590 mg (1.40 mmol) の塩化ホスホリル 10 ml 懸濁液を加熱還流下 2 時間半攪拌した。冷却後減圧濃縮し、残渣に氷水を注意しながら加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付しクロロホルム-メタノール (50:1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 324 mg (51%) を黒褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.32 (2H, s), 7.28–7.70 (10H, m), 7.95 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ).

[実施例 168]

3-ベンゾイルオキシメチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#168)

3-ベンゾイルオキシメチル-1-クロロ-2-フェニルピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (I-219) 300 mg (0.69 mmol)、(3S)-ジメチルアミノピロリジン 0.10 ml (0.76 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 0.14 ml (1.00 mmol) を加え、70–80℃の油浴中にて 2 時間攪拌した。冷却濃縮後、残渣をクロロホルムに溶かし飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール (5  
0 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 240 mg (68%) を黄褐色  
結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 516 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.75 (2H, brs), 2.11 (8H, s), 2.90-3.36 (3H, br), 5.25 (2H, s), 7.33-7.62 (10H, m), 7.96 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.09 (1H, brs).

元素分析値 : C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

理論値 : C, 73.90%; H, 5.72%; N, 13.46%

実測値 : C, 74.02%; H, 5.61%; N, 13.46%

#### [実施例 169]

3-ヒドロキシメチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル  
]-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリ  
ル (#169)

3-ベンゾイルオキシメチル-1-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニルピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル (#168) 200 mg (0.39 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.29 ml (1.17 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で pH 7 に調製した後、減圧濃縮した。得られた残渣を ODS シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し 0.1% 酢酸水 → 10% メタノール / 0.1% 酢酸水に付し減圧濃縮後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール (10 : 1 v/v) で溶出する部分から標記化合物 37 mg (23%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  : 412 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.05-3.69 (7H, br), 2

. 1 7 (6 H, s), 4. 8 7 – 5. 0 8 (2 H, m), 7. 3 2 – 7. 5 8 (8 H, m), 8. 0 1 (1 H, d, J = 8. 4 H z), 8. 0 2 (1 H, b r s).

[試験例 1]

本発明化合物の抗真菌活性の測定方法は、酵母（カンジダ属、クリプトコッカス属）に対しては、米国NCCLS標準法（M27-A, 1997年）、糸状菌（アスペルギルス属）に対しては、米国NCCLS標準法（M38-P, 1998年）に準じて行い、その結果をMIC：最小発育阻止濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）で表7に示す。

表 7

実施例	Saccharomyces Cerevisiae	Candida glabrata	Candida krusei
1	16	2	8
6	<0.063	<0.063	0.5
1 1	2	16	32
1 2	>32	128	>128
6 0	64	16	>128
6 6	16	32	16
8 2	32	8	>128
8 7	2	1	8
9 5	16	32	64

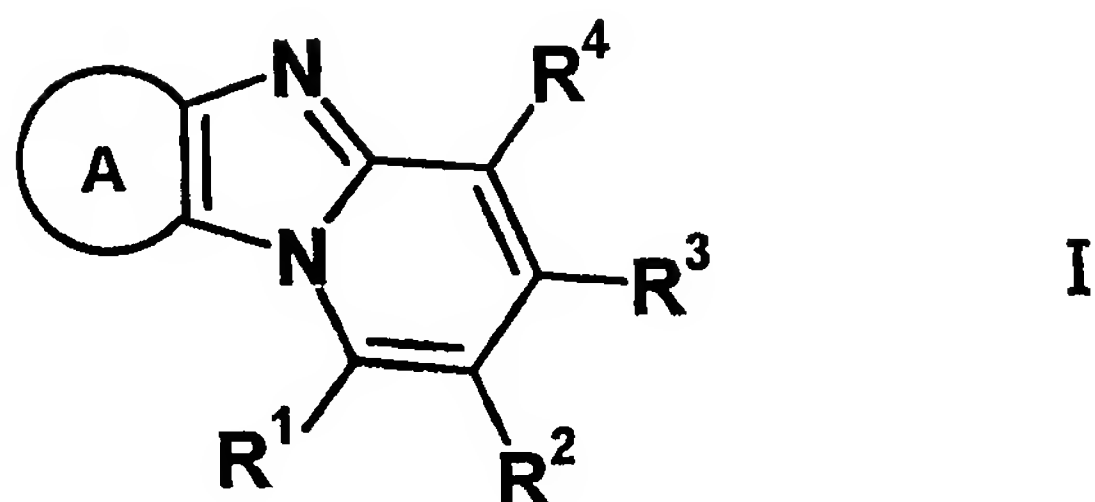
産業上の利用可能性

本願発明は、1, 6- $\beta$ -グルカン合成阻害という新規な作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供することができる。

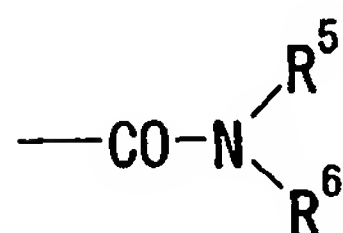


## 請求の範囲

1. 下式 I で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。



[式中、A部分は、ベンゼン環またはヘテロアリール環（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）を意味し、これらのベンゼン環またはヘテロアリール環は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、スルホ基、ハロゲン原子、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1から3個含む。）]、下式

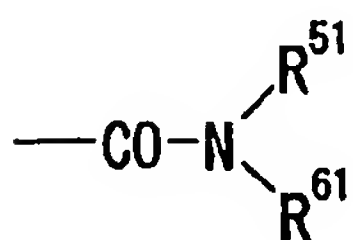


(式中、 $R^5$  および  $R^6$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数7から16のアラルキル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく、これらのうち炭素鎖を含む置換

基は互いに結合して環状構造を形成し、ベンゼン環またはヘテロアリール環と縮合してもよい。

$R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式



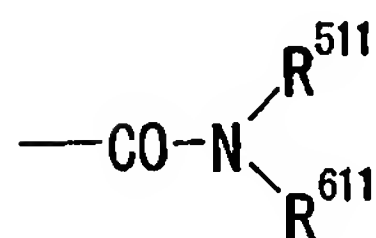
(式中、 $R^{51}$  および  $R^{61}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、炭素数 2 から 10 のアルキニル基、炭素数 1 から 10 のアルキルアミノ基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 6 のアシル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルアミノ基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキルチオ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニル基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルアミノ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルオキシ基、炭素数 4 から 10 のシクロアルケニルチオ基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 6 から 10 のアリールアミノ基、炭素数 6 から 10 のアリールオキシ基、炭素数 6 から 10 のアリールチオ基、炭素数 3 から 10 の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）、炭素数 5 から 10 のヘテロアリールアミノ基、炭素数 5 から 10 のヘテロアリールオキシ基、または炭素数 5 から 10 のヘテロアリールチオ基を意味するが、該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよい。

$R^1$  が、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアミノ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアミノ基、シクロアルケ

ニルオキシ基、シクロアルケニルチオ基、アリール基、アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールアミノ基、ヘテロアリールオキシ基、またはヘテロアリールチオ基である場合、これらは、アミノ基、炭素数1から6のアミノアルキル基（さらに該アミノ基または該炭素数1から6のアミノアルキル基のアミノ基部分は、保護基によって保護されていてもよく、炭素数1から6のアルキル基を1個または2個有してもよいが、アルキル基を2個有する場合は同一でも異なってもよい。）、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数3から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、および炭素数3から10のシクロアルキル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。

$R^1$  が、複素環基である場合は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、オキシ基、下式

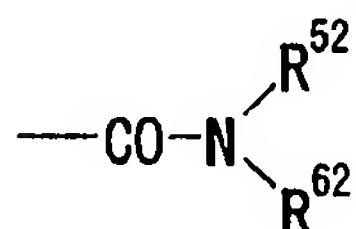


（式中、 $R^{511}$  および  $R^{611}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、炭素数3から6のシクロアルキルアミノ基、炭素数6から10のアリール基、炭素数3から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、および炭素数1から6のアミノアルキル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよいが、該アルキル基、または該アルキルアミノ基、該シクロアルキルアミノ基、該

アルコキシ基、該アルキルチオ基、該ハロゲノアルキル基、もしくは該アミノアルキル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数3から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有してもよく、該アミノ基、または該アミノアルキル基もしくは該アルキルアミノ基のアミノ基部分は、保護基によって保護されていてもよく、また、炭素数1から6のアルキル基（水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。）を置換基として1個または2個有していてもよく、また、アミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドが結合していてもよい。

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、下式

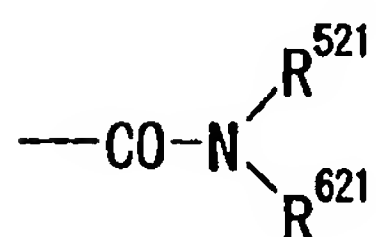


（式中、 $R^{52}$  および  $R^{62}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数1から20のアルキル基、炭素数2から20のアルケニル基、炭素数2から20のアルキニル基、炭素数1から20のアルキルアミノ基、炭素数1から20のアルコキシ基、炭素数2から18のアシル基、炭素数2から18のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数5から10のシクロアルケニル基、炭素数3から10のシクロアルキルアミノ基、炭素数4から16のシクロアルキルアルキル基、炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基、炭素数6から10のアリール基、炭素数6から10のアリールアミノ基、炭素数7から16のアラルキル基、炭素数6から10のアリールオキ

シ基、炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数5から10のヘテロアリアルアミノ基、炭素数6から16のヘテロアリアルアルキル基、または炭素数5から10のヘテロアリアルオキシ基を意味するが、該アミノ基または該水酸基は、保護基によって保護されていてもよい。

R<sup>2</sup> が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアミノ基、アルコキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、またはシクロアルキルオキシ基である場合、これらは、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、スルホ基、ジアルキルホスホリル基、下式

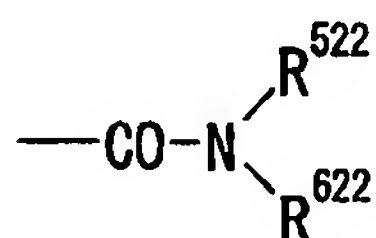


（式中、R<sup>521</sup> およびR<sup>621</sup> は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数6から10のアリールチオ基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリアル基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基とし



て有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく、該水酸基または該メルカプト基は、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群から選ばれる置換基を有していてもよく、該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、スルホ基、下式

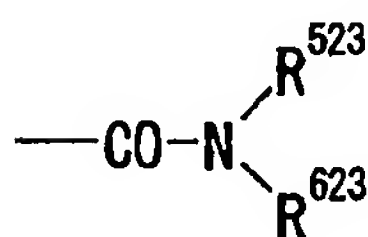


（式中、 $\text{R}^{522}$  および  $\text{R}^{622}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。）

で表される基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数2から8のアシル基、および炭素数1から8のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

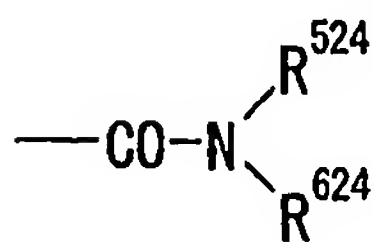


$R^2$  が、アリール基、アリールアミノ基、アラルキル基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアミノ基、ヘテロアリールアルキル基、またはヘテロアリールオキシ基である場合、これらは、ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、スルホ基、下式



(式中、 $R^{523}$  および  $R^{623}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。)  
 で表される基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数7から16のアラルキルオキシ基、炭素数8から17のアラルキルオキシカルボニル基、アリール基、および炭素数5から10の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。）、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

$R^2$  が複素環基である場合は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホ基、下式

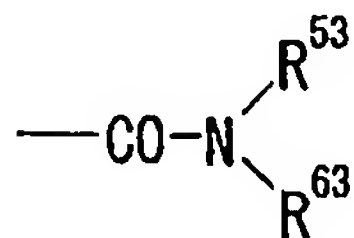


(式中、 $\text{R}^{524}$  および  $\text{R}^{624}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、炭素数 2 から 10 のアルキニル基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基、炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 10 のハロゲノアルキル基、炭素数 2 から 10 のアシル基、炭素数 2 から 10 のアルコキシカルボニル基、および炭素数 6 から 10 のアリール基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 8 のアミノアルキル基、炭素数 1 から 8 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 8 のメルカプトアルキル基、炭素数 2 から 8 のアシル基、炭素数 2 から 8 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、炭素数 5 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）  
、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）  
、炭素数 1 から 10 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

また、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  とが一緒になって、5 員環または 6 員環の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 3 個含む。）を形成してもよい。

$\text{R}^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式

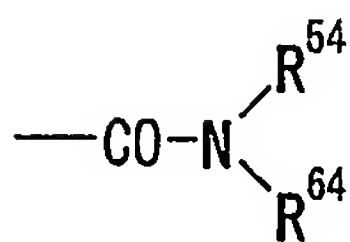


(式中、 $\text{R}^{53}$  および  $\text{R}^{63}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 から 7 のシクロアルキル基、炭素数 4 から 7 のシクロアルケニル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 16 のアラルキル基、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）を意味するが、該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよい。

$\text{R}^3$  が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、またはヘテロアリール基である場合、これらは、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよく、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、ヘテロアリール基（5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 から 3 個含む。）、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

$\text{R}^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、カルバモイル基、下式



(式中、 $\text{R}^{54}$  および  $\text{R}^{64}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。)

で表される基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルオキシスルホニル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、またはヘテロアリール基 (5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 から 3 個含む。) を意味するが、該アミノ基または該水酸基は保護基により保護されていてもよい。

$\text{R}^{64}$  が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基である場合、これらは、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 5 のアシル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基を 1 個以上置換基として有していてもよいが、該アミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、ヘテロアリール基 (5 員環または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 から 3 個含む。)、炭素数 2 から 5 のアシル基、炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、および炭素数 6 から 10 のアリールスルホニル基からなる群から選ばれる 1 個または 2 個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が 2 個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。]

2. A が、カルボキシ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のヒドロキシアルキル基、および

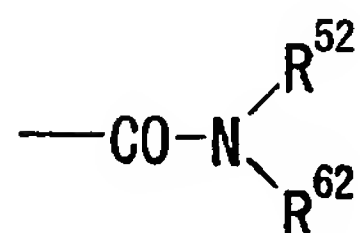


炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基が 1 個以上置換していてもよいベンゼン環である請求項 1 に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

3. A が、カルボキシ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のヒドロキシアルキル基、および炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる 1 種以上の基が 1 個以上置換していてもよいピリジン環である請求項 1 に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

4.  $R^1$  が、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 10 のアルキルアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 10 のアルキルチオ基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 4 から 10 のシクロアルケニル基、または置換基を有していてもよい炭素数 3 から 10 の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）である請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

5.  $R^2$  が水素原子、ハロゲン原子、下式



（式中、 $R^{52}$  および  $R^{62}$  は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 6 から 10 のアリール基を表す。）

で表される基、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 20 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2 から 20 のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 5 から 10 のシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 6 から 10 のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数 7 から 16 のアラルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数 5 から 10 の単環式もしくは二環式の複素環

基（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）である請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

6.  $R^3$  が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数 3 から 7 のシクロアルキル基である請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

7.  $R^4$  がシアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数 2 から 5 のアルコキシカルボニル基である請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

8. 請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬。

9. 請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する感染症治療剤。

10. 請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00912

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4375, 31/496, 31/5377,  
31/541, A61P31/10, 31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4375, 31/496, 31/5377,  
31/541, A61P31/10, 31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/83733 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.), 08 November, 2001 (08.11.01), & EP 1283261 A1 & NO 2002005217 A	1-10
P, A	J. Am. Chem. Soc., (2002), 124(27), p.7972-81	1
	J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, (1989), (11), p.1895-9	1, 2, 5, 6
X	Chemico-Biological Interactions, (1992), 81(1-2), pages 19 to 33	1, 5, 6, 8
A	J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, (1995), (12), p.1475-81	1
A	J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1974), (16), p.647-8	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
08 April, 2003 (08.04.03)


Date of mailing of the international search report  
22 April, 2003 (22.04.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4375, 31/496, 31/5377, 31/541, A61P31/10, 31/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4375, 31/496, 31/5377, 31/541, A61P31/10, 31/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/83733 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001.11.08 & EP 1283261 A1 & NO. 2002005217 A	1-10
PA	J. Am. Chem. Soc., (2002), 124(27), p. 7972-81	1
X	J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, (1989), (11), p. 1895-9	1, 2, 5, 6
X	Chemico-Biological Interactions, (1992), 81(1-2), p. 19-33	1, 5, 6, 8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 08.04.03	国際調査報告の発送日 22.04.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9159 

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)